

7-210-A-10

Maladie de Wilson

F. Lacaille

La maladie de Wilson est une anomalie héréditaire rare du métabolisme du cuivre, transmise sur le mode autosomique récessif, et généralement diagnostiquée entre les âges de 3 et 45 ans. Elle est caractérisée par une accumulation de cuivre libre, essentiellement dans le foie et le cerveau. Elle peut entraîner des manifestations hépatiques (hépatite aiguë, chronique, fulminante, cirrhose), neurologiques (motrices ou psychiatriques), hématologiques (hémolyse), extrêmement variables, avec des retards diagnostiques fréquents. Un index de suspicion élevé est le meilleur garant d'un diagnostic précoce. Il repose sur la mise en évidence d'une anomalie du métabolisme du cuivre (dosages de céruloplasmine, du cuivre urinaire, du cuivre hépatique, du cuivre échangeable), le diagnostic moléculaire direct étant difficile en pratique. Le traitement médical (chélateur du cuivre, ou zinc) est très efficace, et doit être pris à vie. La transplantation hépatique est indiquée en cas d'hépatite fulminante ou de complications incontrôlables d'une cirrhose. Le pronostic hépatique sous traitement est excellent, le pronostic neurologique dépendant de la gravité de l'atteinte au diagnostic. Le dépistage familial est indispensable dans la fratrie.

Mots-clés : Cuivre ; Maladie de Wilson ; Atteinte neurologique ; Hémolyse

Plan

Introduction

La maladie a été pour la première fois décrite en 1912 par Wilson comme une « dégénérescence hépatolenticulaire », maladie neurologique familiale et létale accompagnée d'une cirrhose [1]. C'est une maladie rare, autosomique récessive, caractérisée par l'accumulation de cuivre dans l'organisme. Le gène en cause, *ATP7B*, exprimé essentiellement dans le foie, code une adénosine triphosphatase (ATPase) impliquée dans le contrôle de la concentration hépatique de cuivre et son transport transmembranaire. La Haute Autorité de santé (HAS) a publié en 2008 un « Protocole national de diagnostic et de soins » [2], et l'European Association for the Study of the Liver (EASL) en 2012 un « Guide pour la pratique clinique » [3], destinés à aider les médecins et autres professionnels de santé dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Wilson.

Métabolisme du cuivre

Le cuivre est un nutriment essentiel. Il facilite les transferts d'électrons quand il est incorporé dans des cuproprotéines spécifiques, et participe à des réactions aussi diverses que la respiration mitochondriale, la synthèse de la mélanine, l'homéostasie du fer, les défenses antioxydantes [4]. Cette réactivité biochimique peut être toxique pour les cellules, et des voies spécifiques de circulation intracellulaire du métal et de compartimentation jusqu'à la synthèse des cuproprotéines se sont développées dans l'évolution. La quantité totale de cuivre dans l'organisme adulte est évaluée entre 800 et 2500 μmol (± 50 à 150 mg). Le foie est l'organe où la concentration est la plus élevée, 8 % de la quantité totale. Par ordre décroissant viennent ensuite le cerveau, le cœur et les reins. Chez le fœtus, la concentration hépatique de cuivre est beaucoup plus importante, et aux stades précoces du développement, le foie est quasiment le seul organe contenant du cuivre. Le métal est ensuite redistribué, mais à la naissance, 30 à 60 % de la masse totale sont encore dans le foie. La répartition de cuivre est semblable à celle de l'adulte dès 3 mois de vie.

Les apports quotidiens nécessaires en cuivre sont de l'ordre de 20 à 30 μmol (1,5 à 3 mg). Dans les pays industrialisés, un régime adulte normal apporte 40 à 80 μmol et couvre donc les besoins.

Volume 12 > n°1 > janvier 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976(16)77442-0

Environ 40 % du cuivre est absorbé dans la partie proximale du tube digestif, absorption diminuée par des oligoéléments comme le zinc. Puis le cuivre est très rapidement capté par les hépatocytes depuis les sinusoïdes, puisque quatre heures après son ingestion 95 % du cuivre a disparu de la circulation, et en 24 heures 6 à 8 % réapparaissent liés à la céruloplasmine.

La céruloplasmine contient plus de 95 % du cuivre plasmatique, lequel n'est pas échangeable. Le reste du cuivre circulant est lié à l'albumine ou à des acides aminés, et peut ainsi être transporté vers d'autres tissus ; c'est sous la forme liée aux acides aminés qu'une petite quantité de cuivre est éliminée dans les urines.

L'homéostasie du cuivre dépend principalement du foie, car la bile est sa seule voie d'excrétion. Le cuivre n'est pas réabsorbé, et il n'y a donc pas de cycle entérohépatique. Dans des conditions physiologiques, la quantité de cuivre absorbée quotidiennement égale celle excrétée dans la bile. Le cuivre est capté au pôle basal de l'hépatocyte par le transporteur CTR1 (*copper transporter 1*). Il se lie ensuite à la métallochaperone ATOX 1, qui le délivre à la protéine membranaire ATP7B, dans le réseau « trans-Golgi ». L'ATP7B transporte le cuivre dans le réseau sécrétoire de l'hépatocyte où il est incorporé dans l'apocéruloplasmine d'une part, et excrété dans la bile d'autre part. La céruloplasmine (ou holocéruloplasmine) est une ferroxydase essentielle, qui catalyse l'oxydation du fer ferreux (Fe^{++}) de la transferrine en fer ferrique (Fe^{+++}). Elle est sécrétée par les hépatocytes après incorporation dans l'apocéruloplasmine de six atomes de cuivre apportés par l'ATP7B. Si le cuivre n'est pas incorporé, l'hépatocyte sécrète l'apocéruloplasmine, sans activité oxydasique et à demi-vie courte. La diminution dans le sérum de l'holocéruloplasmine, la seule dosée par les méthodes habituelles, est donc une conséquence (et non la cause), et un critère indirect de diagnostic de la maladie de Wilson. Cette protéine est impliquée dans le métabolisme du fer, et non celui du cuivre : en cas d'acéruloplasminémie (maladie génétique très rare), il n'y a pas d'anomalie de l'homéostasie du cuivre, mais une surcharge en fer, survenant tardivement, et touchant surtout le cerveau [4].

D'autres protéines non encore identifiées sont nécessaires au transport vésiculaire et à l'excrétion du cuivre au pôle biliaire de l'hépatocyte. Des métallothionéines présentes dans le cytoplasme peuvent aussi lier le cuivre et protéger la cellule de sa toxicité. Dans la maladie de Wilson, c'est le cuivre libre, non lié ni à la céruloplasmine ni aux métallothionéines, qui est responsable des lésions cellulaires.

■ Génétique

Le gène de l'*ATP7B* est situé sur le bras court du chromosome 13, et a été identifié en 1993 [5]. Il est exprimé essentiellement dans le foie, le rein et le placenta. La mutation la plus fréquente en Europe centrale, H1069Q, est responsable d'un défaut de plicature de la protéine, et donc d'une localisation anormale dans le réticulum endoplasmique. La maladie est autosomique récessive, seuls les homozygotes étant atteints. Elle est présente dans toutes les ethnies, avec une prévalence d'environ 12 à 30 cas par million d'habitants. Dans les pays occidentaux où le taux de consanguinité est faible, les patients sont généralement hétérozygotes composites, portant une mutation différente sur chaque chromosome. Plus de 200 mutations pathogènes sont connues. On estime qu'il y a entre 700 et 1800 patients atteints de maladie de Wilson en France [2].



■ Clinique

Les manifestations cliniques de la maladie sont dues à une accumulation du cuivre dans les tissus. On peut schématiquement décrire l'évolution naturelle en plusieurs phases : la première concerne les 10 à 20 premières années de la vie, où le cuivre s'accumule progressivement dans le cytoplasme des hépatocytes. Puis, le cuivre se redistribue vers les lysosomes, le plus souvent graduellement, sans signes cliniques. Parfois, cette redistribution peut entraîner des lésions hépatiques aiguës avec évolution fulminante. Le cuivre peut aussi passer massivement dans le sang et entraîner une hémolyse aiguë. Puis, il s'accumule dans les tissus, surtout le cerveau et l'œil. Il peut à ce stade exister dans le foie des lésions d'hépatite chronique active ou de cirrhose. Le cuivre entraîne ensuite des lésions neurologiques, surtout dans les noyaux gris centraux.

Le diagnostic est dans l'immense majorité des cas porté entre les âges de 3 et 45 ans, bien que des révélations plus tardives aient été rapportées [6]. Les patients ayant une présentation neurologique sont généralement plus âgés au début des symptômes (20 ± 10 ans), que ceux se présentant avec une maladie hépatique (15 ± 9,5 ans) et pour qui le délai au diagnostic est moins long (14 mois contre 44 mois). Les deux tiers des patients ont des anomalies hépatiques prédominantes, un tiers plutôt une forme neurologique, 5 % une hépatite fulminante. La moitié des patients est symptomatique avant l'âge de 18 ans [2, 3, 6–9].

Manifestations hépatiques

La maladie de Wilson peut se présenter sous des aspects très protéiformes, depuis une augmentation des transaminases ou une hépatomégalie asymptomatique, jusqu'à une hépatite fulminante ou une cirrhose décompensée, en passant par une hépatite aiguë ressemblant à une hépatite virale. Le foie étant le siège du déficit génétique, il est l'organe où les lésions se constituent en premier.

Hépatite aiguë

La présentation ressemble à celle d'une hépatite virale, avec ictère, asthénie et signes digestifs. Il faut rechercher des signes de chronicité sous-jacente, comme un foie dur ou une splénomégalie. Une anémie hémolytique transitoire est particulièrement évocatrice. Les anomalies disparaissent spontanément en quelques semaines.

Hépatite chronique

Le patient peut présenter une hépatomégalie ou des anomalies biologiques comparables à celles d'une hépatite chronique virale. Le tableau peut aussi ressembler à une hépatite auto-immune, avec une hypergammaglobulinémie et des autoanticorps non spécifiques. Toute hépatite auto-immune chez un enfant, ou ne répondant pas au traitement chez un adulte, doit faire éliminer une maladie de Wilson.

Cirrhose

Les lésions histologiques de cirrhose sont constituées précocement dans l'évolution, mais la maladie ne s'exprime souvent cliniquement que plus tard, entre 20 et 40 ans, associée à des signes neurologiques. Elle se manifeste rarement chez des enfants d'âge scolaire. Elle associe de façon variable un ictère, une ascite, des œdèmes des membres inférieurs et des signes cutanés comme des angiomes stellaires ou une circulation veineuse collatérale. Le carcinome hépatocellulaire est plus rare que dans d'autres formes de cirrhose.

Hépatite fulminante

C'est le mode de révélation le plus grave, surtout chez des sujets jeunes, concernant deux fois plus souvent des femmes. Moins de deux mois après les premiers symptômes, signes digestifs vagues, asthénie, apparaissent un ictère, une ascite et éventuellement une encéphalopathie. Il existe des signes de maladie hépatique chronique, foie dur ou circulation veineuse collatérale, ce qui est inhabituel pour une hépatite fulminante virale ou toxique. Les transaminases sont modérément élevées (< 2000 UI), alors que la bilirubine l'est beaucoup plus, du fait d'une hémolyse intravasculaire associée ; l'anémie hémolytique est en effet constante. L'association de signes de maladie chronique et d'une hémolyse doit en premier lieu faire penser à la maladie de Wilson. Les aspartate-aminotransférases (ASAT) sont souvent supérieures aux alanine-aminotransférases (ALAT), le rapport étant typiquement supérieur à 2,2 [3]. Les phosphatases alcalines sont basses (habituellement < 40 UI). Une insuffisance rénale aiguë est fréquente. En l'absence de traitement, l'évolution vers le décès est rapide. Une évolution fulminante peut aussi survenir chez des patients traités

Tableau 1.
Score pronostique en cas d'hépatite fulminante due à une maladie de Wilson (d'après [11, 12]). Un score de 11 ou plus est associé au décès sans transplantation hépatique.

	1	2	3	4
Bilirubine sérique (μmol)	100–150	151–200	201–300	> 300
ASAT (UI) **N < 20**	100–150	151–300	301–400	> 400
INR	1,3–1,6	1,7–1,9	2–2,4	> 2,4
Leucocytes (/mm^3)	6800–8300	8400–10 300	10 300–15 300	> 15 300
Albumine (g/l)	34–44	25–33	21–24	> 21

ASAT : aspartate-aminotransférases ; INR : *international normalized ratio*.

au long cours par chélateurs du cuivre et ayant interrompu brutalement leur traitement [10]. Un score pronostique a été développé, pour aider à la décision de greffe [11, 12] (Tableau 1).

Manifestations neuropsychiatriques

Il n'y a pas d'atteinte neurologique avant 10 ans. Les signes neurologiques surviennent le plus souvent entre 20 et 30 ans, parfois plus tard, sous une forme essentiellement motrice. Ils commencent de façon insidieuse par un tremblement, une dysarthrie, une dystonie, une hypersialorrhée ; et chez l'enfant ou l'adolescent, des difficultés scolaires ou de coordination, avec micrographie. On peut observer aussi des mouvements anormaux, rarement des crises convulsives. Quatre syndromes majeurs ont été décrits : parkinsonien, pseudosclérose, dystonique, et choréique [9, 13]. Les troubles initiaux peuvent être aussi psychiatriques : dépression, troubles du comportement, syndrome démentiel ou franche psychose schizophrénique. Le diagnostic est alors particulièrement difficile. Les trois quarts des patients se présentant après l'âge de 20 ans ont des complications neuropsychiatriques. Un quart des patients souffre à la fois d'anomalies hépatiques et neurologiques.

Signes ophtalmologiques

L'anneau de Kayser-Fleischer est un dépôt de cuivre, de couleur vert bronze, à la périphérie de la cornée. Il apparaît d'abord au pôle supérieur puis s'étend au pôle inférieur et à toute la circonférence. Il n'est le plus souvent visible qu'à la lampe à fente. Il n'est pas totalement spécifique puisqu'il peut être retrouvé lors de cholestases prolongées. Il est présent dans 90 % des cas quand il existe des manifestations neuropsychiatriques. En revanche, il est loin d'être constant dans les formes hépatiques, et n'est en particulier retrouvé que chez la moitié des adolescents. L'anneau disparaît en quelques années sous traitement chélateur, et sa réapparition doit faire suspecter une absence de compliance. La cataracte en « fleur de tournesol » est beaucoup plus rare, due à un dépôt de cuivre au centre du cristallin. Elle disparaît beaucoup plus vite sous traitement que l'anneau de Kayser-Fleischer.

Signes hématologiques

Une hémolyse intravasculaire est fréquente, le plus souvent accompagnant une hépatite aiguë, et due à une concentration élevée de cuivre plasmatique.

Autres manifestations cliniques

Signes néphrologiques

De nombreux types de néphropathie ont été décrits, surtout des anomalies tubulaires proximales entraînant une glycosurie, une hyperphosphaturie, une hypercalciurie, pouvant être responsables de lithiases.

Signes ostéoarticulaires

Des douleurs osseuses et articulaires sont fréquentes dans les formes évoluées de la maladie.

■ Diagnostic paraclinique

La maladie de Wilson peut cliniquement ressembler à de multiples autres maladies hépatiques, et il faut donc garder un index de suspicion élevé dans la démarche diagnostique [2, 3, 13–15]. Il est indispensable de mettre en évidence une anomalie du métabolisme du cuivre, car le diagnostic génétique direct est difficile du fait du grand nombre de mutations décrites [16]. Un score clinicobiologique [17] (Tableau 2) a été développé, et la Figure 1 rapporte un algorithme d'aide au diagnostic.

Biologie

Biologie hépatique

Les transaminases sont généralement anormales, sauf dans le cas d'un très jeune âge. Leur élévation est généralement modérée et n'est pas parallèle à la gravité de la maladie hépatique.

Dosage de la céruloplasmine

Cette protéine, qui contient la majorité du cuivre plasmatique, est synthétisée essentiellement par le foie et est une protéine de la réaction inflammatoire aiguë. Sa concentration peut être mesurée dans le sérum par méthode enzymatique ou immunologique. Elle est plus élevée en cas d'inflammation, de grossesse, de traitement estrogénique. Physiologiquement, la concentration sérique de céruloplasmine est très basse de la naissance jusque vers 6 mois, elle s'élève ensuite à des niveaux plus élevés que chez l'adulte dans la petite enfance (environ 0,3 à 0,5 g/l), puis rejoint le niveau adulte (0,2 à 0,35 g/l). Elle est basse chez 80 à 90 % des patients atteints de maladie de Wilson, inférieure à 0,1 g/l chez 70 %, et de 0,1 à 0,2 g/l chez 25 %. Environ 20 % des hétérozygotes (porteurs d'une seule mutation pathogène) ont un taux bas de céruloplasmine. À lui seul, ce dosage ne peut donc assurer le diagnostic.

Cuprurie

Le cuivre, ne pouvant être éliminé par la bile, l'est par les urines. Les urines doivent être recueillies dans des récipients sans cuivre (bouteille d'eau minérale non gazeuse), sur 24 heures, car la cuprurie sur échantillon est trop variable. La cuprurie normale est de moins de 1 μmol/24 h. Dans la maladie de Wilson, elle est supérieure à 2 μmol/24 h, jusqu'à plus de 15 μmol en cas d'hémolyse.

La cuprurie peut être élevée aussi dans les cholestases chroniques. Une cuprurie de plus de 1,6 μmol/24 h (100 μg/24 h) est diagnostique, mais 15 à 25 % des patients excrètent moins de cuivre. La limite de 0,6 μmol/l (40 μg)/24 h évite sans doute des faux négatifs. Le test à la pénicillamine, validé seulement chez les enfants, peut aider au diagnostic ; 500 mg de pénicillamine, quel que soit le poids, sont administrés au début et après 12 heures d'un recueil urinaire de 24 heures. En cas de maladie de Wilson, la cuprurie dépasse 25 μmol/24 h (1600 μg) [18–20]. Le test est moins fiable chez les sujets asymptomatiques (fratrie).

Cuivre hépatique

La concentration de cuivre dans le tissu hépatique peut être mesurée à partir d'un fragment de biopsie, si celui-ci est assez long (au moins 1 cm). Elle est normalement de 0,3 à 0,6 μmol par

Tableau 2.
Score [a] d'aide au diagnostic de maladie de Wilson (d'après [17]).

Cuivre hépatique		**Céruloplasmine**	
Normal (< 50 µg/g)	–1	Normale (> 0,2 g/l)	0
< 5 × N (50–250 µg/g)	1	0,1–0,2 g/l	1
> 5 × N (> 250 µg/g)	2	< 0,1 g/l	2
Marquage par la rhodamine			
+	0		
–	1		
Mutations retrouvées		**Clinique**	
2	4	Anneau de Kayser-Fleischer	
1	1	+	2
0	0	–	0
Cuivre urinaire		**Atteinte neurologique**	
Normal	0	Sévère	2
1–2 × N	1	Modérée	1
> 2 × N	2	Absente	0
Normal mais > 5 × N après pénicillamine	2	**Anémie hémolytique, Coombs négatif**	
		+	1
		–	0

[a] Score ≥ 4 : maladie de Wilson confirmée ; 2–3 : maladie de Wilson probable mais nécessite confirmation par d'autres examens ; 0–1 : maladie de Wilson peu probable.

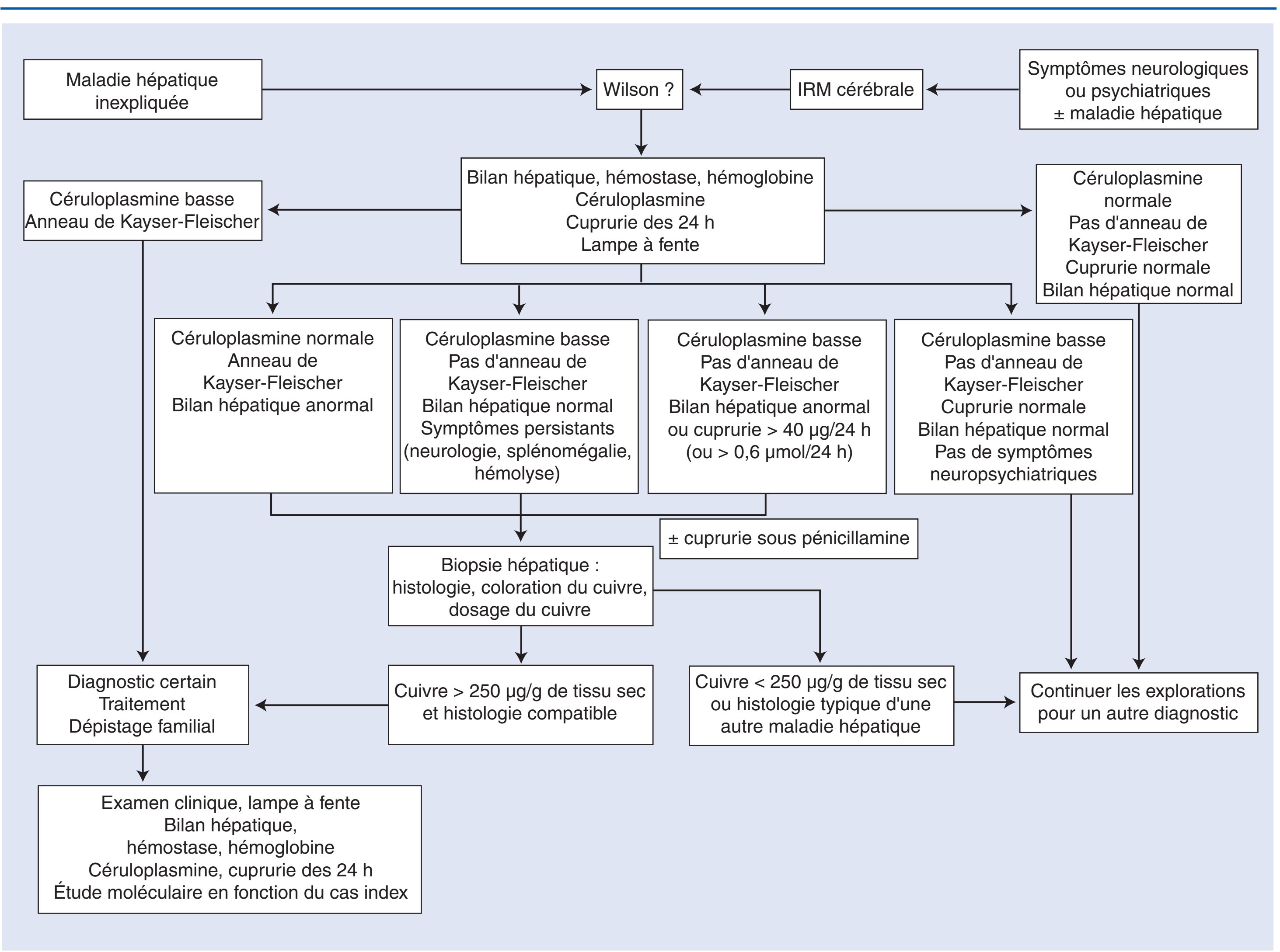


Figure 1. Arbre décisionnel. Diagnostic de maladie de Wilson. IRM : imagerie par résonance magnétique.

gramme de poids sec (50 µg/g). Chez le patient atteint de maladie de Wilson, elle est constamment augmentée, de 3 à 25 µmol/g (≥ 250 µg/g). La concentration de cuivre est aussi augmentée chez les hétérozygotes, mais ne dépasse pas 250 µg/g. Elle peut aussi être très augmentée dans des cholestases prolongées, et dans des syndromes de surcharge en cuivre, comme la cirrhose infantile indienne ou la cirrhose endémique du Tyrol. Dans les phases tardives de la maladie, la distribution du cuivre est hétérogène dans

le foie, des nodules cirrhotiques pouvant ne pas du tout contenir de cuivre. Les erreurs d'échantillonnage sont donc possibles, et la biopsie hépatique doit être de taille suffisante.

Cuprémie

La cuprémie mesure à la fois le cuivre lié à la céruloplasmine (50 µmol de cuivre par gramme de céruloplasmine) et le cuivre ionisé. Elle est normalement comprise entre 15 et 20 µmol/l. Chez les patients, elle est généralement diminuée proportionnellement à la céruloplasmine. Toutefois, elle peut être augmentée en cas de lésions hépatiques sévères. Elle n'est donc pas très utile pour le diagnostic, mais peut être utilisée pour surveiller le traitement : on calcule le cuivre non lié à la céruloplasmine, qui s'obtient en connaissant le taux sérique de celle-ci, et qui est normalement inférieur à 2 µmol/l.

Dosage du cuivre échangeable

Le cuivre échangeable représente la fraction labile du cuivre lié à l'albumine. Le rapport cuivre échangeable sur cuivre total (*relative exchangeable copper* [REC]) a été récemment proposé comme un test très sensible et spécifique pour le diagnostic de maladie de Wilson [21].

Neuroradiologie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil important de détection des lésions, les plus fréquentes étant des signaux hyperintenses en T2 dans les noyaux gris centraux [22, 23]. Elles sont constantes en cas d'atteinte neurologique, mais peuvent aussi être retrouvées avant le début de tout symptôme.

Autres examens évaluant l'atteinte hépatique

Ils visent à évaluer l'ancienneté et la gravité de l'atteinte hépatique : échographie abdominale avec recherche de signes d'hypertension portale, fibroscopie œsogastrique pour dépistage de varices œsophagiennes.

Anatomopathologie

Les lésions histologiques les plus précoces sont une stéatose modérée, micro- et macrovésiculaire, des noyaux glycogéniques dans les hépatocytes et des foyers de nécrose focale. Puis, on peut observer des lésions d'hépatite chronique active avec infiltrat polymorphe portal, non distinguable d'une hépatite chronique virale ou auto-immune. Une cirrhose apparaît fréquemment dès la deuxième décennie, plutôt macronodulaire. Dans les hépatites fulminantes, de grandes zones de nécrose et une dégénérescence des hépatocytes sont visibles sur un fond de cirrhose avec de nombreuses cellules apoptotiques. La coloration histochimique du cuivre par la rhodamine ou l'orcéine donne des résultats très variables : au début de la maladie, le cuivre est surtout cytoplasmique, lié à la métallothionéine et non détectable histologiquement ; c'est plus tard, quand il est surtout stocké dans les lysosomes, qu'il devient détectable. Sa concentration n'est pas uniforme dans les hépatocytes, ni dans les nodules cirrhotiques. En microscopie électronique, les modifications précoces sont dans les mitochondries, avec des anomalies de forme et de taille. Plus tard, des dépôts denses sont visibles dans les lysosomes.

Étude génétique

Le diagnostic moléculaire direct est gêné par le grand nombre de mutations connues. Il peut être utilisé dans des populations avec une seule mutation dominante (Sardaigne, Islande, îles Canaries, etc.), ou en Europe centrale où la mutation H1069Q est retrouvée chez environ la moitié des sujets. L'enquête familiale est le plus souvent réalisée par étude de polymorphismes dans la région du gène *ATP7B*. Il n'y a pas de corrélation claire entre génotype et phénotype [24], bien que la mutation H1069Q ait pu être associée à une présentation neurologique tardive [25].

■ Traitement

Il doit être pris à vie, et l'observance reste un problème important. Le risque majeur est l'hépatite fulminante en cas d'arrêt brutal.

Pénicillamine

L'introduction de la pénicillamine dans le traitement de la maladie de Wilson en 1956 a révolutionné le pronostic de la maladie [26]. C'est un chélateur du cuivre, capable de mobiliser le métal des tissus pour favoriser son excrétion urinaire. La pénicillamine est rapidement absorbée par l'intestin, mais son absorption est diminuée d'environ 50 % par l'alimentation. Les signes neurologiques peuvent être aggravés au début du traitement et justifient une introduction très prudente. L'amélioration de l'ictère, de l'ascite, ou de la coagulopathie survient généralement dans les deux à six premiers mois, jusqu'à un an après le début du traitement. L'inconvénient majeur de la pénicillamine est la longue liste de ses effets secondaires, obligeant son arrêt chez 20 à 30 % des patients. Il peut s'agir d'une réaction aiguë avec fièvre et éruption, ou de manifestations plus chroniques comme une thrombopénie, une neutropénie, un syndrome néphrotique, des anomalies cutanées, un lupus induit. Certains troubles sont dus à une carence en vitamine B_6 (pyridoxine) secondaire et sont donc prévenus par l'administration quotidienne de 25 à 50 mg de vitamine B_6. La recherche d'une protéinurie est systématique lors des consultations de suivi. La tolérance est améliorée par l'introduction progressive de la pénicillamine, de 250–300 à 500–600 mg/j, en augmentant de 250–300 mg tous les 4 à 7 jours, jusqu'à un maximum de 1000 à 1500 mg/j, en deux à quatre doses. La dose d'entretien est généralement de 750 à 1500 mg/j en deux doses. Chez l'enfant, la dose est de 20 mg/kg en deux à trois doses. La pénicillamine est prise au mieux une heure avant ou deux heures après les repas, car l'alimentation gêne l'absorption. Toutefois, l'administration avec les repas améliore l'observance. Cette dernière est contrôlée par la cuprurie, qui est augmentée sous traitement autour de 200 à 500 µg (3 à 8 µmol).

La pénicillamine prévient l'apparition des lésions hépatiques si elle est commencée précocement, évite la constitution d'une cirrhose ou son aggravation. Le traitement des complications (ascite, hypertension portale) doit être associé. En cas d'hépatite fulminante, la pénicillamine peut éviter la transplantation s'il n'existe pas encore d'encéphalopathie hépatique, et ce malgré une coagulopathie sévère [27, 28]. La régression des troubles neurologiques est possible s'ils ne sont pas trop sévères. La pénicillamine peut être continuée pendant la grossesse.

Zinc

Le zinc interfère avec l'absorption intestinale du cuivre, en induisant la synthèse entérocytaire de métallothionéine. Celle-ci est un chélateur de métal endogène, avec une plus grande affinité pour le cuivre que pour le zinc ; elle lie donc le cuivre et l'empêche de passer dans la circulation portale. Il est ensuite éliminé dans les selles avec le renouvellement de l'épithélium intestinal. Le zinc a peu d'effets secondaires, à part une irritation gastrique. Les signes neurologiques ne s'aggravent pas avec le traitement. Le zinc est actuellement recommandé en traitement d'entretien, ou en première intention chez des sujets asymptomatiques, par exemple diagnostiqués par dépistage familial ; certains le proposent d'emblée même en cas de présentation sévère [29], mais pas les récentes « guidelines » de l'EASL, sauf pour les patients à présentation neurologique. La dose est en milligramme de zinc-élément. Pour les grands enfants (plus de 50 kg) et les adultes, elle est de 50 mg trois fois par jour, à distance des repas. Pour les enfants plus jeunes, la dose est de 25 mg trois fois par jour au-dessus de 5 ans, deux fois par jour au-dessous [30, 31]. La dose peut être ajustée si la prise avec les repas favorise l'observance. L'efficacité est surveillée par la clinique, la biochimie, et la cuprurie des 24 heures, qui doit être de moins de 70 µg (1,2 µmol) en traitement d'entretien. L'excrétion urinaire de zinc peut aussi être mesurée (plus de 2 mg/24 h pour un adulte).

Trientine (triéthylènetétramine dihydrochloride)

C'est aussi un chélateur du cuivre, probablement aussi efficace que la pénicillamine, mobilisant peut-être des stocks différents de cuivre. La trientine a peu d'effets secondaires. Une aggravation neurologique initiale a été rapportée mais beaucoup moins fréquemment qu'avec la pénicillamine. Il n'y a pas de réaction aiguë d'hypersensibilité, et les anomalies hématologiques sont rares. La trientine chélate aussi le fer, et il faut éviter de les administrer ensemble, car le complexe avec le fer est toxique. Chez l'adulte, la dose initiale est de 900 à 2700 mg/j en deux à trois doses, puis 900 à 1500 mg en traitement d'entretien. Chez l'enfant, la dose est de 20 mg/kg par jour en deux à trois doses [32]. Les comprimés ne sont pas stables à température élevée. Le traitement est contrôlé par la mesure de la cuprurie des 24 heures, qui doit être autour de 200 à 500 µg (3 à 8 µmol).

Tétrathiomolybdate

C'est un autre chélateur du cuivre, évalué dans les formes neurologiques de maladie de Wilson [33], mais non disponible en France.

Régime alimentaire

Les aliments très riches en cuivre (coquillages, noix, chocolat, champignons, abats) doivent être évités, au moins la première année.

Recommandations de traitement

Le traitement initial des patients symptomatiques est classiquement un chélateur, pénicillamine ou trientine, bien que certains prônent le zinc d'emblée [2, 3, 31, 34]. Le traitement d'entretien et le traitement initial des patients asymptomatiques peuvent être un chélateur ou le zinc. En cas de remplacement d'un chélateur par le zinc, les deux traitements doivent être administrés ensemble pendant deux à trois semaines, à une heure d'intervalle. Pendant la grossesse, la pénicillamine, la trientine ou le zinc doivent être poursuivis et ne sont pas tératogènes. En revanche, il est recommandé de diminuer la dose de chélateur de 25 à 50 %. Si la présentation est une hépatite fulminante, le traitement par pénicillamine doit être commencé, s'il n'y a pas de signes d'encéphalopathie hépatique [27, 28].

Transplantation hépatique

La transplantation est réservée aux formes hépatiques de la maladie, cirrhose décompensée résistante au traitement médical, ou hépatite fulminante avec encéphalopathie hépatique [35]. Le métabolisme du cuivre redevient alors normal. Quand la maladie est de façon prédominante neurologique, l'indication de greffe est très difficile, car les anomalies hépatiques sont le plus souvent stabilisées sous traitement médical, et l'évolution neurologique après greffe est variable [35, 36].

■ Surveillance et pronostic

La surveillance au long cours doit être au minimum bisannuelle pour assurer l'observance au traitement, et plus fréquente au début. L'observance peut être contrôlée par la recherche d'un anneau de Kayser-Fleischer, la cuprurie des 24 heures (interprétée en fonction du traitement), et la mesure du cuivre sérique non lié à la céruloplasmine, qui doit se normaliser.

Le pronostic à long terme est excellent chez les patients traités à un stade pré- ou peu symptomatique. Le développement de symptômes doit en premier lieu faire suspecter une mauvaise observance. Les patients symptomatiques sont le plus souvent améliorés ou stabilisés, sauf une minorité de sujets avec présentation neurologique qui s'aggrave initialement. Même en cas de cirrhose au diagnostic, le pronostic hépatique est bon, avec stabilisation ou régression des lésions.

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

■ Références

[1] Wilson SA. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;**34**:295–507.

[2] Haute Autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – maladie de Wilson (MW). www.has-sante.fr.

[3] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;**56**:671–85.

[4] Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology* 2003;**37**:124–6.

[5] Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;**5**:327–37.

[6] Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007;**132**:1294–8.

[7] Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;**37**:1475–92.

[8] Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;**56**:115–20.

[9] Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;**46**:415–9.

[10] Walshe JM, Dixon AK. Danger of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986;**1**:845–7.

[11] Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;**27**:1377–81.

[12] Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;**11**:441–8.

[13] Walshe JM, Yealland M. Not Wilson disease: a review of misdiagnosed cases. *Q J Med* 1995;**88**:55–9.

[14] Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger L, Madl CH, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;**113**:213–8.

[15] Sànchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;**28**:186–90.

[16] Caprai S, Loudianos G, Massei F, Gori L, Lovicu M, Maggiore G. Direct diagnosis of Wilson disease by molecular genetics. *J Pediatr* 2006;**148**:138–40.

[17] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;**23**:139–42.

[18] Da Costa CM, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992;**15**:609–15.

[19] Müller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007;**47**:270–6.

[20] Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010;**52**:1948–56.

[21] El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J, Chappuis P, Massicot F, Girardot-Tinant N, et al. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta* 2011;**412**:2254–60.

[22] Van Wassenaer-Van Hall HN, Van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenrad TU, Mali WP. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996;**198**:531–6.

[23] Page RA, Davie CA, MacManus D, Miszkiel KA, Walshe JM, Miller DH, et al. Clinical correlation of brain MRI and MRS abnormalities in patients with Wilson disease. *Neurology* 2004;**63**:638–43.

[24] Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J Hepatol* 2001;**34**:165–71.

[25] Stapelbroek JM, Bollen CW, Van Amstel JK, Van Erpecum KJ, Van Hattum J, Van den Berg LH, et al. The H1069Q mutation in *ATP7B* is associated with late and neurological presentation in Wilson disease. *J Hepatol* 2004;**41**:758–63.

[26] Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956;**21**:487–95.
[27] Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut* 2001;**48**:849–52.
[28] Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr* 1996;**128**:285–7.
[29] Hoogenrad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev* 2006;**28**:141–6.
[30] Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc. XV. Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998;**132**:264–78.
[31] Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, Devito R, Comparcola D, Comparcola MR, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med* 2005;**145**:139–43.
[32] Arnon R, Flores Calderon J, Schilsky M, Emre S, Shneider BL. Wilson disease in children: serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;**44**:596–602.
[33] Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. II. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003;**60**:379–85.
[34] Askari FK, Greennson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med* 2003;**142**:385–90.
[35] Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994;**19**:583–7.
[36] Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Neurological presentation of Wilson's disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord* 2008;**23**:743–6.

F. Lacaille, Praticien hospitalier (florence.lacaille@aphp.fr).
Service d'hépato-gastro-entérologie-nutrition pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lacaille F. Maladie de Wilson. EMC - Hépatologie 2017;12(1):1-7 [Article 7-210-A-10].



7-012-A-70

Explorations biologiques de la pancréatite aiguë

P. Lévy

Le seul dosage utile est celui de la lipasémie, qui n'est pas plus coûteux que celui de l'amylasémie. Il est le plus sensible et surtout le plus spécifique. Ce dosage ne doit être fait qu'en cas de suspicion clinique de pancréatite aiguë. La lipasémie ne doit pas être dosée dans le cadre d'un check-up, de dépistage de pancréatite ou de cancer du pancréas, ni pour évaluer la gravité d'une pancréatite. La lipasémie doit donc être dosée une fois, le plus souvent aux urgences d'un hôpital. Le bilan biologique initial doit comporter le dosage de la gamma-glutamyltransférase, éventuellement de l'alcoolémie, des transaminases (dont l'élévation précoce, transitoire, parfois importante, est un fort argument en faveur d'une migration lithiasique), de la triglycéridémie.

Mots-clés : Lipase ; Amylase ; Pancréatite aiguë

Plan

Introduction

Le dosage des enzymes pancréatiques fait l'objet d'une surconsommation inadaptée, génératrice de nombreux examens supplémentaires et d'angoisse inutile. Ces dosages sont peu chers à titre individuel, mais leur répétition et leur multiplication à l'échelon national augmentent sensiblement les dépenses de santé sans aucun retentissement sur la qualité de la prise en charge.

Devant une suspicion de pancréatite aiguë, seul le dosage de la lipasémie devrait être fait.

Rappels physiopathologiques

En cas de pancréatite aiguë, de nombreuses enzymes acinaires sont larguées dans le sérum. Les deux plus connues sont l'amylase et la lipase, et leur concentration élevée est un des critères diagnostiques utilisés. Le seuil de trois fois la normale est retenu dans tous les consensus comme étant significatif. Toute élévation inférieure à ce seuil doit être considérée comme non signifiante.



La majorité (80 %) des pancréatites aiguës sont bénignes, œdémateuses, et seules 20 % sont nécrosantes, mettant en jeu le pronostic vital (Fig. 1).

Amylase

L'amylasémie s'élève dans les heures suivant le début des symptômes et se normalise rapidement en moins de cinq jours. Des taux normaux d'amylase peuvent être notés à l'admission jusque dans 19 % des cas [1, 2], en particulier en cas de pancréatite alcoolique, les malades retardant souvent leur nième admission.

L'amylase a un poids moléculaire de 50 000 Da. Elle hydrolyse les liaisons internes alpha-1,4 des sucres, résultant en la production de maltose et d'oligosaccharides. L'amylasémie est le reflet de la balance entre la production d'amylase par tous les organes qui en contiennent, et son catabolisme ou son épuration du plasma.

L'amylase pancréatique peut gagner le plasma via trois voies théoriques :

- par le biais des acini ou des ductules directement dans les vaisseaux perfusant le pancréas ;
- par la circulation lymphatique ;
- à partir de la lumière intestinale dans les vaisseaux perfusant la muqueuse. La constatation d'un taux d'amylasémie très dif-

Volume 12 > n°1 > janvier 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976(16)82862-4

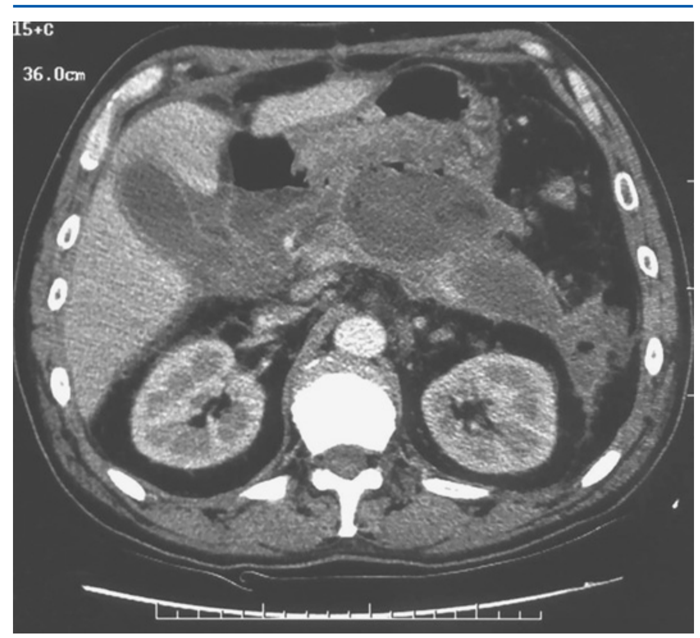


Figure 1. Scanner injecté montrant une pancréatite nécrosante gravissime.

férent (20–40 %) entre l'affluent artériel et l'effluent veineux pancréatiques est en faveur d'un passage direct dans les vaisseaux sanguins péripancréatiques.

Chez les malades n'ayant pas de pancréatite aiguë, la concentration de l'amylase dans le canal thoracique est à peine supérieure à celle du plasma, rendant l'hypothèse d'un passage lymphatique peu probable chez le sujet sain. Plusieurs travaux utilisant de l'amylase marquée à l'iode radioactif ont montré que la réabsorption intestinale de celle-ci était très faible chez l'homme sain. La première hypothèse semble donc la plus vraisemblable, du moins en dehors d'une poussée de pancréatite aiguë.

Dans un modèle de pancréatite expérimentale chez le chien, il apparaît que la voie sanguine directe est prédominante au stade initial de la poussée, mais qu'une voie lymphatique et péritonéale se met en place dans les jours suivants.

La demi-vie plasmatique de l'amylase est brève (une à deux heures chez le babouin, et une heure et demi chez le lapin). De ce fait, le débit de production doit être élevé pour que le taux sérique se maintienne. Compte tenu du volume de distribution plasmatique, de sa demi-vie et de son taux normal, on peut calculer que la production d'amylase chez l'homme doit être de l'ordre de 100 U/h.

La clairance de l'amylase plasmatique est assurée par plusieurs voies. Environ un tiers est excrétée dans les urines sous forme intacte, ce qui constitue le fondement du dosage de l'amylasurie. Une partie est catabolisée directement par le rein dans les tubules. Au total, le rein serait responsable de la moitié de la clairance plasmatique de l'amylase. Les autres voies cataboliques ne sont pas connues, mais le système réticuloendothélial serait impliqué. Il ne semble pas que le foie soit impliqué comme cela a été démontré chez le lapin hépatectomisé.

Organes contenant de l'amylase

De nombreux organes ou sécrétions contiennent de l'amylase dont l'activité est dosée par les kits commerciaux. L'activité amylasique dans les tissus est très variée. Les concentrations trouvées dans le pancréas ou les glandes salivaires sont plusieurs dizaines de fois supérieures à celles des autres organes. De fait, l'amylase plasmatique est presque exclusivement originaire de ces deux organes. Des quantités élevées d'amylase ont été décrites dans l'intestin grêle, mais il semble que celle-ci est en fait adhérente à la muqueuse digestive. L'élévation de l'amylasémie comme on peut l'observer au cours de l'infarctus mésentérique ou d'une occlusion du grêle est due à une augmentation de la perméabilité intestinale et à un passage de l'amylase luminale vers le plasma.

La distinction des contributions relatives du pancréas et des glandes salivaires est possible grâce aux propriétés physicochimiques de ces différentes enzymes en fonction de leur origine, en particulier leur migration sur des colonnes isoélectriques. Leur poids moléculaire (environ 55 000 Da) et leur composition en acides aminés (> 92 % d'homologie) sont grossièrement identiques. Les différences proviennent de modifications post-transcriptionnelles portant sur la déamidation et la glycosylation. L'amylase pancréatique a une clairance rénale supérieure à celle de l'amylase d'origine salivaire. L'amylase ayant un point isoélectrique à 7,0 est spécifique du pancréas. On considère ainsi qu'à l'état normal l'amylase pancréatique représente 30 à 50 % de l'amylase sanguine. Ceci est bien sûr radicalement différent en cas de pancréatite aiguë.

Variations physiologiques de l'amylasémie

L'amylasémie est faible chez les enfants et atteint son taux « adulte » à l'âge de 10 ans, taux qui reste constant jusqu'à au moins l'âge de 80 ans où, pour une raison mal connue, il s'élèverait de 40 %. Il n'y a pas de différence du taux normal entre les sexes. Le taux des enzymes pancréatiques n'est pas modifié en postprandial. Il a été suggéré que le taux basal de l'amylasémie était deux fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Ceci n'a jamais été confirmé et il est possible qu'une grande part de cette élévation soit en fait d'origine salivaire.

Maladies ou circonstances associées à une élévation du taux plasmatique des enzymes pancréatiques

Il existe de nombreuses circonstances dans lesquelles le taux d'enzymes pancréatiques dépasse la valeur supérieure de la normale. La situation la plus banale est représentée par les heures qui suivent un cathétérisme rétrograde endoscopique des voies biliaires et pancréatiques. En l'absence de tout signe de pancréatite, les enzymes pancréatiques sont élevées dans plus de 75 % des cas. Ce chiffre montre combien il est inutile de doser ces enzymes dans cette situation, y compris chez les malades algiques en raison de leur absence d'intérêt diagnostique. En cas de doute sur une pancréatite iatrogène ou une perforation rétropéritonéale, seule la scanographie permet de trancher.

Une migration lithiasique est souvent accompagnée d'une élévation des enzymes pancréatiques, diminuant rapidement dans les 48 heures suivantes, sans qu'aucune lésion du pancréas ne soit visible, ni en scanographie, ni en peropératoire. Ceci peut être dénommé « pancréatite biologique » ou « réaction pancréatique », deux termes tout aussi inappropriés dont le substratum anatomique ne correspond à rien.

En cas de perforation abdominale, d'occlusion ou d'infarctus mésentérique, on peut noter une élévation généralement modérée (< 3 N) des enzymes pancréatiques plasmatiques due à une absorption des enzymes à travers la paroi digestive dont la perméabilité a augmenté. Cette élévation est le fait de l'amylase pancréatique.

Toutes les affections des glandes salivaires peuvent s'accompagner d'une élévation de l'amylasémie. Il s'agit alors de l'amylase salivaire. Ceci peut se rencontrer en cas d'infection ourlienne, de tumeur, de traumatisme, d'irradiation ou d'obstruction des canaux excréteurs des glandes salivaires.

Chez 10 % des malades alcooliques chroniques, on note une élévation de l'amylasémie d'origine salivaire qui est la conséquence de lésions modérées des glandes salivaires provoquées par la prise de quantités importantes d'alcool (souvent associée au tabagisme). L'amylasémie dépasse rarement trois fois la normale. Dans ce contexte, la prescription inappropriée de ce dosage peut conduire à des erreurs diagnostiques.

En cas d'acidose métabolique, des taux parfois très élevés d'amylasémie ont été rapportés. En cas d'acidose lactique, l'hyperamylasémie est le plus souvent d'origine salivaire. Dans les acidocétoses, une élévation de l'amylasémie salivaire, pancréatique ou des deux a été décrite. Cependant, de véritables cas de pancréatite aiguë qui semblent être la conséquence plutôt que la cause de l'acidocétose ont été publiés. Ces pancréatites peuvent être sévères. Il faut donc être prudent avant de n'attribuer qu'à la

cétose l'origine de douleurs abdominales et réaliser une scanographie en cas de doute.

Certaines affections gynécologiques ont été associées à une élévation de l'amylasémie, habituellement de type salivaire. Il s'agit de grossesses extra-utérines rompues, de salpingites ou de kystes ovariens.

Chez les malades ayant un adénocarcinome pancréatique, on peut noter une élévation des enzymes pancréatiques, peut-être due à une pancréatite en amont de l'obstacle tumoral. Il n'en reste pas moins que le dosage des enzymes pancréatiques ne constitue un examen ni de dépistage, ni de diagnostic positif, ni de surveillance de ce type de maladie.

Il faut noter le cas particulier des exceptionnelles tumeurs du pancréas à cellules acinaires qui sécrètent habituellement de très grandes quantités d'enzymes pancréatiques et qui peuvent se révéler par un syndrome de Weber-Christian sévère et un taux de lipasémie à plusieurs centaines de fois au-dessus de la limite supérieure de la normale.

Certaines tumeurs non pancréatiques sont susceptibles de contenir de fortes concentrations d'amylase. Il s'agit des tumeurs pulmonaires, ovariennes, coliques, des phéochromocytomes, des thymomes et des myélomes. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une amylase de type salivaire et les études histochimiques ont montré que ces tumeurs étaient particulièrement riches en amylase.

En situation postopératoire et quelle que soit l'intervention, une hyperamylasémie a été notée dans 10 à 30 % des cas et ceci a entraîné des diagnostics abusifs de pancréatite aiguë. Cependant, dans la moitié des cas, elle est de type salivaire. Il est vraisemblable que ceci est dû à des lésions des glandes salivaires lors de l'intubation trachéale et à la stagnation salivaire pendant l'intervention.

L'insuffisance rénale est associée à une élévation des enzymes pancréatiques qui ne dépassent habituellement pas trois fois la normale. Dans un travail portant sur 47 malades hémodyalisés, une hyperamylasémie et une hyperlipasémie étaient trouvées chez respectivement 68 et 62 % des patients, avec une corrélation entre le pourcentage de résultats anormaux et la sévérité de l'insuffisance rénale. Les maximums atteints pour l'amylasémie et la lipasémie étaient respectivement six et cinq fois la limite supérieure de la normale. Bien que le poids moléculaire de ces enzymes interdise qu'elles aient une clairance dialytique, les taux plasmatiques de l'amylase et de la lipase diminuent après dialyse dans respectivement 23 et 56 % des cas. Le mécanisme de cette diminution est inconnu. L'insuffisance rénale terminale est associée à un risque accru de véritables pancréatites parfois sévères. Celles-ci seraient plus fréquentes en cas de dialyse péritonéale que d'hémodialyse.

La macroamylasémie résulte d'une liaison entre l'amylase sérique et des protéines sériques sous la forme d'un complexe de trop grand poids moléculaire pour être filtré par les glomérules rénaux. La taille des complexes protéiques va de 200 000 à 2 000 000 Da. La nature de la protéine liée à l'amylase est variée : il peut s'agir ou non d'immunoglobulines. L'amplitude de l'hyperamylasémie dépend du pourcentage de celle-ci qui est lié à la protéine. Les valeurs sériques sont oscillantes entre une et 20 fois la normale alors que la lipasémie et l'amylasurie sont normales. En pratique, la recherche d'une macroamylasémie ne devrait plus avoir à être faite depuis la généralisation des dosages de lipasémie, bien que de rares cas de macrolipasémie aient été décrits, parfois de façon simultanée à une macroamylasémie.

> *Point important*
>
> Le dosage de l'amylasémie doit être abandonné.

Lipase

La lipasémie est plus spécifique que l'amylasémie. Elle peut cependant s'élever en cas d'insuffisance rénale [3]. Des cas de macrolipasémie ont été décrits dans de nombreuses circonstances, notamment la maladie cœliaque [4]. Le taux de lipasémie peut rester plus longtemps élevé que celui de l'amylasémie [5].

> *Point fort*
>
> La lipasémie est le seul examen utile. Elle ne doit être dosée qu'une seule fois, en urgence, devant des douleurs typiques, mais jamais chez un malade asymptomatique ou ayant des douleurs atypiques.

Situation particulière : élévation chronique non pathologique des enzymes pancréatiques

Cette situation a été appelée « syndrome de Gullo » en raison du nombre incroyable d'articles publiés par son principal auteur sur cette situation sans aucun intérêt clinique [6–17].

Ces articles semblent malheureusement légitimer le dosage des enzymes pancréatiques dans une population de malades asymptomatiques. À partir d'une série de 18 malades ayant une élévation chronique de l'amylase (1,4–4,1 fois la normale), de la lipase (1,5–7,7) et de la trypsine sérique (1,6–13,9) et après un suivi moyen de 8 ans (5–17 ans), les taux d'enzymes sériques restaient élevés de façon fluctuante et aucune affection pancréatique n'émergeait. L'électrophorèse de l'amylase montrait que celle-ci était d'origine pancréatique (critère d'inclusion). Aucune explication claire de cette élévation n'était trouvée, mais trois membres de la même famille avaient cette « anomalie », suggérant un mécanisme génétique.

Il n'y a aucune indication dans cette situation à chercher des anomalies génétiques (CFTR, SPINK1, trypsinogène cationique) [10, 15], ni à faire des examens d'imagerie coûteux et anxiogènes [7].

Faute de mieux, ces travaux permettent de donner une explication « fondée sur les preuves » aux malades et aux correspondants inquiets.

Après ce bref rappel, quelques questions peuvent avoir des réponses simples.

Faut-il encore doser…

… l'amylasémie ? Non !

Les conclusions du jury de la conférence de consensus française sur la pancréatite aiguë ont clairement énoncé que, pour le diagnostic de la pancréatite aiguë, le dosage de la lipasémie seule était supérieur en termes de sensibilité et de spécificité au dosage de l'amylasémie, de l'amylasurie ou de toute combinaison de ces trois dosages [18]. La sensibilité et la spécificité de la lipasémie sont respectivement de 82 à 100 % et 82 à 99 % [19]. Dans ces conditions, le dosage de l'amylasémie devrait disparaître de la liste des dosages possibles.

… les isoenzymes de l'amylase ? Non !

Cette situation ne devrait plus être rencontrée dès lors que l'on ne demande plus les dosages d'enzymes pancréatiques en dehors du contexte d'une douleur abdominale aiguë. Si l'anamnèse et la biologie simple ne permettent pas de débrouiller une situation clinique, il est bien démontré que la réalisation d'une scanographie en urgence (éventuellement sans injection de produit de contraste en cas de doute sur la fonction rénale) est l'examen le plus rentable en termes d'efficacité, de rapidité et de coût à l'exclusion de tout autre examen radiologique (radiographie sans préparation de l'abdomen ou échographie) [20, 21].

… la macroamylase ? Non !

Ici encore, cette question ne devrait plus être posée. Si malgré tout on se la pose, la constatation d'une lipasémie normale et/ou d'une amylasurie normale suffit à faire porter le diagnostic de macroamylasémie.

… la lipasémie ? Oui !

La réponse est ici clairement « oui » à condition de réserver ce dosage au diagnostic positif de pancréatite aiguë. Autrement dit, ce dosage ne devrait être fait qu'une seule fois, au moment d'une douleur aiguë, pour affirmer le diagnostic de pancréatite aiguë.

■ Faut-il aussi doser la lipasémie…

… à plusieurs reprises au cours d'une pancréatite aiguë ou pour en évaluer la gravité ? Non !

La lipasémie n'a aucun intérêt comme élément de surveillance ou d'appréciation de la gravité d'une pancréatite aiguë. Elle n'est sortie comme facteur indépendant de la gravité de la pancréatite aiguë dans aucune étude.

… au cours de la pancréatite chronique ? Non !

Le dosage de la lipasémie au cours du suivi d'une pancréatite chronique (en dehors d'une période d'acutisation) n'a aucun intérêt.

… en cas de suspicion de cancer pancréatique ? Non !

Le dosage de la lipasémie a encore moins d'intérêt (si cela est possible) pour le dépistage ou le diagnostic positif de tumeur du pancréas en dehors de l'exceptionnel carcinome à cellules acinaires.

■ Conduite à tenir devant la découverte fortuite d'une élévation de la lipasémie

Si cette situation est malgré tout créée (!), la seule précaution à prendre est de vérifier l'absence de tumeur pancréatique à cellules acinaires. Il s'agit habituellement de tumeur volumineuse et une simple échographie suffit. En dehors de ce contexte ou d'autres circonstances habituellement évidentes comme une insuffisance rénale, il s'agit probablement d'une élévation chronique non pathologique des enzymes qui ne mérite ni inquiétude, ni surveillance, ni imagerie itérative ou invasive, et encore moins une consultation spécialisée.

■ Éléments biologiques utiles au diagnostic étiologique

La recherche d'une cause commence aux urgences par les premiers prélèvements biologiques.

Les deux principales causes de pancréatite aiguë sont l'alcoolisme chronique (40 %) et la migration d'un calcul biliaire (40 %). La troisième cause à chercher est tumorale, surtout après l'âge de 50 ans ; son diagnostic repose surtout sur l'analyse fine de la sémiologie radiologique.

L'hypercalcémie (> 3 mmol/l) et l'hypertriglycéridémie (> 10 mmol/l), dont l'élévation peut être très fugace, sont parmi les causes rares qui doivent être cherchées dès l'admission.

Le bilan biologique initial doit donc comporter le dosage de la gamma-glutamyltranférase (GGT), éventuellement de l'alcoolémie, des transaminases (dont l'élévation précoce, transitoire, parfois importante, est un fort argument en faveur d'une migration lithiasique), la triglycéridémie.

Les autres dosages peuvent attendre.

> **“ Points essentiels**
>
> • Le seul dosage utile est celui de la lipasémie qui n'est pas plus coûteux que celui de l'amylasémie.
> • Il est le plus sensible et surtout le plus spécifique.
> • Ce dosage ne doit être fait qu'en cas de suspicion clinique de pancréatite aiguë.
> • La lipasémie ne doit pas être dosée dans le cadre d'un check-up, de dépistage de pancréatite ou de cancer du pancréas, ni pour évaluer la gravité d'une pancréatite.
> • La lipasémie doit donc être dosée une fois, le plus souvent aux urgences d'un hôpital.
> • Le bilan biologique initial doit comporter le dosage de la GGT, éventuellement de l'alcoolémie, des transaminases, de la triglycéridémie.

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Clavien PA, Robert J, Meyer P, Borst F, Hauser H, Herrmann F, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989;**210**:614–20.
[2] Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut* 1992;**33**:982–6.
[3] Masoero G, Bruno M, Gallo L, Colaferro S, Cosseddu D, Vacha GM. Increased serum pancreatic enzymes in uremia: relation with treatment modality and pancreatic involvement. *Pancreas* 1996;**13**:350–5.
[4] Garcia-Gonzalez M, Defarges-Pons V, Monescillo A, Hernandez F, Cano-Ruiz A. Macrolipasemia and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1995;**90**:2233–4.
[5] Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR, DiMagno EP. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc* 1996;**71**:1138–44.
[6] Migliori M, Galassi E, Gullo L. Search for celiac disease in subjects with asymptomatic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2011;**40**:979–81.
[7] Gullo L, Lucrezio L, Calculli L, Salizzoni E, Coe M, Migliori M, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in asymptomatic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2009;**38**:396–400.
[8] Gullo L, Lucrezio L, Bassi M, Nestico V, Migliori M. Benign pancreatic hyperenzynemia or Gullo's syndrome. *Recenti Prog Med* 2008;**99**:367–71.
[9] Gullo L, Lucrezio L, Migliori M, Bassi M, Nestico V, Costa PL. Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome. *Adv Med Sci* 2008;**53**:1–5.
[10] Gullo L, Laghi L, Migliori M, Lucrezio L, Bianchi P, Randolph AE, et al. SPINK1 and PRSS1 mutations in benign pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2008;**37**:31–5.
[11] Gullo L, Migliori M, Fusaroli P, Caletti G. Familial association of benign pancreatic hyperenzymaemia and pancreatic cancer. *Gut* 2007;**56**:1323–4.
[12] Gullo L. Benign pancreatic hyperenzymemia. *Dig Liver Dis* 2007;**39**:698–702.
[13] Gullo L. Day-to-day variations of serum pancreatic enzymes in benign pancreatic hyperenzymemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;**5**:70–4.

[14] Gullo L, Migliori M. Benign pancreatic hyperenzymemia in children. *Eur J Pediatr* 2007;**166**:125–9.
[15] Gullo L, Mantovani V, Manca M, Migliori M, Bastagli L, Pezzilli R. Mutations of the *CFTR* gene in idiopathic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2005;**31**:350–2.
[16] Gullo L, Migliori M, Tomassetti P, Steinberg W. Pancreatic hyperenzymaemia and hypertransaminasaemia in healthy subjects. Report of three cases. *Dig Liver Dis* 2003;**35**:58–60.
[17] Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000;**20**:158–60.
[18] Conférence de consensus : pancréatite aiguë. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;**25**:177–92.
[19] Moreau J. Quel est le « gold standard » pour le diagnostic? *Gastroenterol Clin Biol* 2001;**25**(Suppl. 1), 1S7–11.
[20] Basak S, Nazarian LN, Wechsler RJ, Parker L, Williams BD, Lev-Toaff AS, et al. Is unenhanced CT sufficient for evaluation of acute abdominal pain? *Clin Imaging* 2002;**26**:405–7.
[21] Ahn SH, Mayo-Smith WW, Murphy BL, Reinert SE, Cronan JJ. Acute nontraumatic abdominal pain in adult patients: abdominal radiography compared with CT evaluation. *Radiology* 2002;**225**:159–64.

P. Lévy (philippe.levy@bjn.aphp.fr).
Pôle des maladies de l'appareil digestif, Service de gastroentérologie-pancréatologie, Hôpital Beaujon, AP–HP, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92118 Clichy cedex, France.
DHU UNITY, Université Paris-Diderot-Paris 7, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lévy P. Explorations biologiques de la pancréatite aiguë. EMC - Hépatologie 2017;12(1):1-5 [Article 7-012-A-70].



Imagerie par résonance magnétique corps entier (IRM) : techniques et indications

T. La Folie, F. Sbardella, J.-B. Veyrieres, A. Rimbot, C. Arteaga

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) « corps entier » est une technique alternative à la tomographie par émission de positons (TEP)-scanner, permettant de réaliser des bilans d'extension de maladie systémique en une seule modalité et sans irradiation. Sont traitées dans un premier temps les avancées techniques qui ont permis son éclosion, puis les différents paramètres à intégrer afin d'obtenir le meilleur compromis efficacité/temps d'examen, et ce en fonction de la pathologie visée. Les différentes pondérations utilisables sont recensées, avec leurs avantages et inconvénients, ainsi que l'intérêt croissant de la diffusion corps entier que ce soit en bilan initial ou en suivi thérapeutique. Les limites et perspectives de l'IRM corps entier sont alors évoquées avant d'aborder les indications en oncologie (prévention secondaire, recherche de primitif, classification TNM, suivi thérapeutique). Les résultats obtenus par rapport aux autres techniques sont développées, notamment scintigraphiques, avec les avantages et inconvénients de chacune, puis les indications en dehors du contexte oncologique (affections rhumatismales, vasculaires, diabète, etc.).

Mots-clés : Imagerie par résonance magnétique ; Corps entier ; Diffusion ; Bilan d'extension ; Tomographie par émission de positons

Plan

■ Introduction

La pathologie cancéreuse est la troisième cause de mortalité dans le monde et la première dans les pays industrialisés (notamment la France) : un bilan diagnostique précis avec stadification est impératif afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques et d'améliorer le pronostic à long terme. L'introduction de l'imagerie corps entier a changé fondamentalement l'approche diagnostique des patients cancéreux. La prise en charge par modalités multiples (par exemple scintigraphie osseuse, échographie hépatique, radiographie thoracique) a largement fait place aujourd'hui à cette approche plus globale, abordant la maladie cancéreuse comme une affection systémique. L'avantage est évident et tient tout d'abord au fait que la réalisation d'un seul examen est un gain de temps important en vue d'une décision thérapeutique. Depuis son introduction en 2001, la tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP/CT) au [18F]-2-fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG) est rapidement devenue le « gold standard » dans cette indication. Les inconvénients de cette méthode étant l'accès restreint aux machines, le coût et l'irradiation, est né il y a une dizaine d'années un intérêt pour les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) corps entier afin d'évaluer et de suivre les patients atteints de cancer [1]. Fondée sur une approche également globale du corps, et grâce à des évolutions technologiques, l'IRM corps entier (*whole-body MRI* pour les Anglo-Saxons) peut aujourd'hui être proposée comme une alternative à la TEP/CT. Les conditions sine qua non du développement d'une telle technique regroupent le caractère non invasif et non irradiant, un coût limité, une sensibilité/spécificité au moins comparable à la technique de référence, une interprétation rapide et un confort acceptable pour le patient. Les progrès technologiques en matière d'acquisition rapide, de mouvement automatique de tables, de traitement logiciel des images en IRM ont rendu possible l'évaluation d'une maladie systémique chez un patient en une seule procédure et en moins de 60 minutes (temps moyen de réalisation d'une TEP/CT au FDG entre 40 et 60 minutes,

Volume 12 > n°1 > janvier 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976(16)82872-7

préparation exclue). Le défi consiste à tenter dans le même temps d'évaluer la tumeur primitive, de détecter et de caractériser les lésions secondaires (tissulaires et lymphatiques). Le but optimal est de rendre l'examen le plus acceptable possible pour le patient et le plus rentable en termes de résultat, afin de ne pas avoir à effectuer d'autres examens a posteriori.

Le plan s'articule en deux temps principaux : un chapitre technique tentant de recenser et de discuter les différentes possibilités pour la réalisation d'examens en routine, puis un chapitre sur les indications en oncologie, mais également en dehors d'un contexte oncologique.

■ Technique

Concepts techniques et avancées en imagerie par résonance magnétique

Le défi principal en IRM corps entier consiste à pouvoir réaliser des examens couvrant tout le corps ou une grande partie, sans perte significative de résolution ou d'efficacité diagnostique par rapport à un examen ciblé (foie, pelvis, cerveau, etc.). Ce préambule implique donc de pouvoir finalement avoir une bonne caractérisation tissulaire (différentes pondérations avec étude du rehaussement), spatiale (différents plans d'acquisition, par paliers successifs couvrant le corps entier), le tout avec une résolution temporelle suffisamment courte pour ne pas être inconfortable pour le patient et ainsi éviter de générer des mouvements potentiellement très « artefactuels ». Tous les constructeurs ne proposent pas les mêmes possibilités : réseau d'antennes multiples versus antenne corps du tunnel avec ou sans une antenne en réseau phasé sur une région anatomique sélectionnée.

Quelle que soit la technique ou la machine utilisée, on devine alors aisément qu'une approche « corps entier » en IRM va reposer sur une somme de compromis entre la résolution spatiale minimale, la qualité de l'examen et la longueur de ce dernier. De cela va découler une implication totale du radiologue afin d'adapter au mieux les séquences et les plans nécessaires, ainsi que la zone à couvrir. La technique TEP/CT au FDG couvre de la base du crâne à la racine des cuisses et il appartient au radiologue de choisir entre une couverture complète du corps jusqu'aux pieds (rallongeant d'autant l'examen) ou une couverture type TEP/CT, reconnue comme suffisante en bilan d'extension « classique ». Ce compromis temporel tient également au nombre de pondérations et de plans à réaliser, en fonction du cancer en cause (intérêt de la réalisation systématique d'un plan sagittal T1 sur le rachis, par exemple), cela dans l'attente d'améliorations techniques comme des séquences 3D multipondérations de qualité suffisante pour une acquisition unique. De même, les équipes travaillant en routine sur l'IRM corps entier peuvent choisir ou non de réaliser systématiquement une séquence de diffusion corps entier, rallongeant le temps d'examen (et donc les inconvénients suscités), mais permettant finalement une lecture plus ciblée, plus rapide [2–4], ainsi qu'une évaluation fonctionnelle des lésions recensées. Il n'existe donc pas de technique globale de réalisation, mais plusieurs approches possibles dépendant grandement des possibilités techniques de chaque machine, en fonction du constructeur. Ces contraintes techniques existent entre des machines à 1,5 tesla de différents constructeurs, mais également entre 1,5 et 3 tesla d'un même constructeur. Néanmoins, la seule étude comparant les deux champs sur des machines de constructeurs différents (Philips pour la 3 tesla et Siemens pour la 1,5 tesla) n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de compétences diagnostiques dans l'évaluation viscérale, osseuse et ganglionnaire dans les bilans de lymphome [5].

Malheureusement, le développement technique, surtout en matière d'acquisition, de traitement et de post-traitement a souffert et devrait continuer de souffrir de sa concurrence avec les examens de médecine nucléaire, qui sont des techniques dédiées à l'oncologie. Les constructeurs ont ainsi choisi pour diverses raisons de concentrer leurs efforts techniques et financiers sur le développement de la TEP-IRM.

Choix des séquences

Les Tableaux 1 et 2 reprennent des exemples de protocoles d'IRM corps entier issus de la littérature, mis à jour en 2015, suivant les principaux constructeurs.

La séquence type utilisée par toutes les équipes ayant travaillé et publié sur l'IRM corps entier est la séquence *short tau inversion recovery* (STIR). Cette séquence a l'avantage d'être disponible sur tous types de machines, d'être rapide à utiliser et d'être très sensible en termes de détection puisque la plupart des lésions apparaissent en hypersignal. Le temps d'inversion annule le signal de la graisse, ce qui augmente sa sensibilité, tout en conversant une résolution anatomique correcte, en comparaison de séquences T2 en écho de spin rapide traditionnelles. Paradoxalement, cette résolution anatomique (notamment la visibilité des structures vasculaires ou intestinales en hypersignal) peut être un inconvénient en termes de détection. De même, elle ne permet pas le diagnostic différentiel entre certaines lésions de découverte extrêmement fréquente comme les kystes rénaux ou les angiomes hépatiques et de vraies métastases [7]. En fonction des équipes, cette séquence est utilisée en axial, le plus souvent en coronal [3, 7, 10–12] ou en sagittal. Certaines équipes ont publié des travaux au début des années 2000, tentant de montrer l'intérêt de cette seule séquence acquise en coronal sur le corps entier pour le bilan des lymphomes chez l'enfant [6]. Les séquences T2 en écho de spin ou en écho de spin rapide sans saturation de graisse sont, quant à elles, moins utilisées, en dehors de certaines équipes qui ajoutent des paliers T2 en axial sur tout le corps à leur acquisition diffusion corps entier (afin d'apporter une forte résolution anatomique à la forte résolution en contraste de la diffusion). Les séquences T1 sans injection de gadolinium sont également très largement utilisées, notamment dans le plan coronal et surtout sagittal. Cela tient à sa très forte sensibilité dans la détection des métastases osseuses condensantes, très mal visibles en STIR ou en diffusion [12, 13]. Les séquences T1 après injection de gadolinium sont également pratiquées de manière constante, et plus particulièrement aujourd'hui les séquences 3D. Suivant les possibilités de la machine, elles sont utilisées sur tout le corps (paliers couvrant du vertex aux pieds), ou par paliers spécifiques (crâne, thorax, abdomen, pelvis). Ces séquences restent les plus sensibles pour la détection des métastases cérébrales (avec une antenne de surface ou en antenne corps) et permettent la caractérisation de certaines lésions hépatiques, ainsi que la confirmation de lésions pelviennes [11]. D'autres séquences morphologiques peuvent être utilisées, notamment pour augmenter la sensibilité de l'étude du thorax. C'est le cas des séquences type écho de gradient T2 refocalisé (Fiesta®, TrueFISP® ou B-FFE®), qui permettent une bonne analyse du médiastin en axial, ainsi qu'une résolution anatomique très intéressante pour la détection des nodules pulmonaires [10].

Enfin, la séquence de diffusion corps entier est aujourd'hui reconnue [14]. C'est une technique d'imagerie non invasive qui permet d'étudier la structure physique d'un tissu biologique à un niveau microscopique, très au-delà de la résolution millimétrique habituelle de l'IRM. Elle utilise les mouvements aléatoires, randomisés, des protons de l'eau dans un tissu biologique, reflétant la capacité de diffusion spécifique de ce tissu. Cette mobilité est proportionnelle à la température et à la capacité de diffusion. Dans les tissus hypercellulaires ou à croissance rapide, les volumes extracellulaires diminuent, résultant en une diminution de la capacité de diffusion. Ainsi, les tissus malins apparaissent en théorie en hypersignal diffusion, alors que les bénins et les liquides apparaissent en hyposignal [15]. Si l'on se base sur le concept du mouvement incohérent intravoxel (IVIM), les effets de perfusion, T1 et T2 peuvent également contribuer à l'hypersignal diffusion, mimant la malignité. Ces effets peuvent être diminués en choisissant des gradients de diffusion supérieurs à 150 s/mm^2, éliminant l'effet perfusion. Il est fondamental également de toujours évaluer quantitativement une lésion (coefficient apparent de diffusion ou ADC) pour ne pas se laisser tromper par un effet T2 [16–19]. En effet, il est aujourd'hui bien connu qu'une lésion en hypersignal T2 peut induire un hypersignal diffusion, alors que son ADC est normal (*T2 shine-through effect*), ou apparaître en hyposignal diffusion du fait de l'hyposignal T2 (*T2 dark-through effect*), alors même que son ADC est diminué. Ces difficultés d'interprétation sont liées

Tableau 1.
Exemples de protocoles 1,5 tesla.

Marque	Thorax	Corps entier	Rachis	Abdo/pelvis	Crâne
Philips [5]	Ax IR TSE Antenne corps TR/TE 4 200/60 TI 150	Cor IR TSE Antenne corps TR/TE 4 257/60 TI 150 FOV 200 mm Ep 5 mm Matrice, 224 Cor T1 TSE Antenne corps 400/15 Ax STIR EPI Antenne vasculaire 6 660/70 FOV 400 mm Ep 6 mm/1 mm b 1 000 s/mm^2	Sag T1 TSE Antenne corps TR/TE 4 257/60 5 coupes	Ax IR TSE Antenne corps TR/TE 4 200/60 TI 150	Ax IR TSE Antenne corps TR/TE 4 200/60 TI 150
General Electric [6]	Ax 2D FIESTA Antenne 8 éléments Apnée 2,4/1,5 ms TI 200 FOV 480 × 288 Ep 7 mm/0,8 224 × 256	Ax STIR EPI Antenne corps Respiration libre 4 500/mininum FOV 380^2 Ep 7 mm 128 × 128 b = 600 s/mm^2 Cor STIR 3 paliers Antenne 8 éléments 8 400/30 FOV 400 TI 145 Ep 8 mm/1mm 320 × 224	Ax LAVA Gd Antenne 8 éléments Apnée 3,9/1,8 ms FOV 450 × 405 Ep 4 mm/2 mm 240 × 240	Ax T1 FSPGR Antenne 8 éléments Apnée 168/4,2 ms FOV 440 × 286 Ep 6 mm/1 384 × 256	Ax 3D T1 FSPGR Antenne corps 9,6/3 ms FOV 280 × 182 Ep 3,6 mm /2,7 256 × 192
Siemens [7]	Ax HASTE Ax STIR Matrice 320 Ax Stat VIBE Matrice 380	Cor STIR Matrice 384 Cor T1 TSE Matrice 384	Sag T1 TSE Sag STIR	Cor HASTE Abdo Ax T2 TSE foie Ax Dyn VIBE Foie Ax T1 FS GRE Pelvis Matrice 320	Ax T1 TSE Ax T1 GRE Matrice 320 Ax T2 TSE Matrice 512

Ax : axial ; Cor : coronal ; Sag : sagittal ; Abdo : abdominal ; FIESTA : *fast imaging employing steady state acquisition* ; Stat : *static* ; Dyn : *dynamic* ; FS : *fat saturation* ; IR TSE : *inversion recovery turbo spin echo* ; FSPGR : *fast spoiled gradient recognition* ; STIR EPI : *short tau inversion recovery echoplanar imaging* ; FOV : *field of view* ; TR : *repetition time* ; ET : *echo time* ; TI : *inversion time* ; Ep : *épaisseur de coupes* ; FSPGR : *fast spoiled gradient recognition* ; HASTE : *half-Fourier single shot turbo spin echo* ; VIBE : *volumetric interpolated breath hold examination* ; LAVA : *liver acquisition with volume acceleration* ; GRE : *gradient-recalled echo* ; Gd : gadolinium.

à la pondération T2 des séquences diffusion, ainsi qu'à leur susceptibilité magnétique [20]. Suivant les possibilités de la machine, cette acquisition de plusieurs paliers chevauchés en diffusion est idéalement réalisée dans le plan axial, afin de minimiser la distorsion géométrique [21] et en respiration libre. De ces paliers sont extraites les images à facteur d'atténuation (b) élevé (de 400 à 1000 s/mm^2, selon les équipes et les capacités des machines) et ces images sont ensuite additionnées pour constituer une séquence unique, que l'on peut ensuite reformater dans tous les plans et plus particulièrement dans le plan coronal (Fig. 1). L'intérêt majeur de ce type d'images est leur résolution en contraste puisque, si l'on inverse le signal de gris (*inverse gray video*), on obtient une image au sein de laquelle de nombreuses structures anatomiques ne donnent pas de signal (*body background saturation*). Par rapport aux séquences conventionnelles, c'est notamment le cas des vaisseaux et des structures intestinales, améliorant donc grandement le taux de détection d'anomalies au sein du médiastin ou de l'abdomen (Fig. 2, 3). En revanche, même à b élevé, toutes les structures anatomiques à long T2 apparaissent en hypersignal : c'est le cas notamment du cerveau, de la rate, de la prostate, des reins, de l'endomètre, des testicules et même des ganglions, dans la majorité des cas, même bénins. Le lecteur doit donc modifier les fenêtres de contraste, afin de rechercher une image de plus ou moins fort signal au sein de ces structures. Quoi qu'il en soit, cette séquence de diffusion corps entier améliore la détection des anomalies et peut donc être utilisée en première intention, afin de recenser toutes les anomalies de signal. Ces anomalies sont ensuite confrontées aux séquences conventionnelles (ou au moins à des coupes scannographiques si elles sont disponibles), afin de différencier les artefacts de mouvement ou d'interface, de véritables anomalies confirmées sur les séquences conventionnelles. Cela est particulièrement vrai pour l'analyse de la charnière cervicothoracique en séquence *echoplanar imaging* (EPI), qui présente de manière inconstante, mais fréquente, des bandes artefactuelles en hypersignal, liées à des artefacts d'interface. Cela est très largement diminué lorsque l'on utilise des séquences STIR EPI, notamment sur des machines 1,5 tesla, mais ce type de séquence n'est pas encore disponible chez tous les constructeurs ou n'est pas encore totalement fiable techniquement (notamment sur les machines 3 tesla). De même, les séquences STIR et les séquences de diffusion sont désormais parfaitement utilisables avec une synchronisation respiratoire, ce qui diminue nettement les artefacts au niveau du thorax et de l'abdomen supérieur.

Comme on l'a vu précédemment, la valeur de b doit être la plus élevée possible, afin d'éliminer l'effet de perfusion et de diminuer l'effet T2, tout en conservant la meilleure résolution possible et de générer le moins d'artefacts possibles. Dans les cas de suivi thérapeutique, il convient d'utiliser toujours les mêmes paramètres (notamment valeur du b et *TE-echo time*), afin de rendre les mesures d'ADC les plus reproductibles possibles.

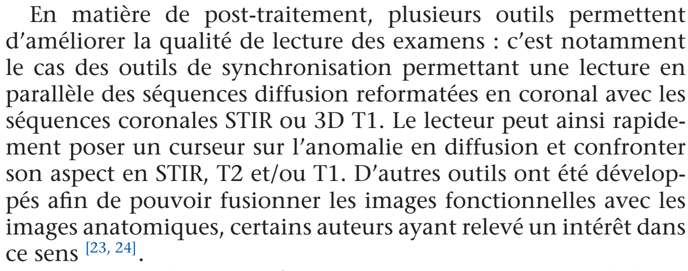
Des résultats de protocole corps entier ont été publiés, utilisant des séquences diffusion type IVIM versus séquences T1 dynamiques après injection de chélates de gadolinium, qui ont montré des résultats très prometteurs pour le suivi des myélomes [22].

Tableau 2.
Exemples de protocoles 3 tesla.

Marque	Thorax	Corps entier	Rachis	Abdo/pelvis	Crâne
Philips [8]	Ax T1-TFE Antenne 6 éléments TR/TE : 3,0/1,49 FOV 400 mm Matrice 224 Ax T2 TIBB Antenne 6 éléments 1200-1800/60 FOV 400 mm Matrice 256	Ax T1-TFE Antenne corps TR/TE 3,0/1,44 FOV 470 mm Matrice, 224 Ax T2 TSE Antenne corps 3 631/80 FOV 470 Matrice 256 Ax STIR EPI Antenne vasculaire 6660/70 FOV 400 b 1000 s/mm^2	Sag T1 TSE Antenne corps TR/TE 400/7,9 FOV 320 mm Matrice 320	Ax T1 TSE Antenne corps TR/TE 436/10 FOV 340 mm Matrice 284	
General Electric (protocole personnel moelle osseuse)		Ax STIR EPI Antenne corps Respiration libre 8000/mini FOV 380 Ep 6 mm 128 × 128 b = 800 s/mm^2 Cor STIR* Antenne 6 éléments 3 paliers 8400/30 FOV 400 Ep 8 mm TI 170 320 × 224	Sag STIR Antenne 6 éléments 3 paliers 4000/43,8 FOV 300 Ep 4/0,4 448 × 256 Sag T1 TSE[a] Antenne 6 éléments 2 paliers 775/15,1 FOV 360 512 × 256		
Siemens [7]	Ax HASTE Ax STIR Matrice 320 Ax Stat VIBE Matrice 380	Cor STIR Matrice 384 Cor T1 TSE Matrice 384	Sag T1 TSE Sag STIR	Cor HASTE Abdo Ax T2 TSE foie Ax Dyn VIBE Foie Ax T1 FS GRE Pelvis Matrice 320	Ax T1 TSE Ax T1 GRE Matrice 320 Ax T2 TSE Matrice 512

Ax : axial ; Cor : coronal ; Sag : sagittal ; TFE : *turbo field echo* ; TIBB : *triple inversion black blood* ; FS : *fat saturation* ; TSE : *turbo spin echo* ; GRE : *gradient-recalled echo* ; FOV : *field of view* ; TR : *repetition time* ; TE : *echo time* ; TI : *inversion time* ; Ep : épaisseur de coupes ; FSPGR : *fast spoiled gradient recognition* ; HASTE : *half-Fourier single shot turbo spin echo* ; VIBE : *volumetric interpolated breath hold examination.*

En matière de post-traitement, plusieurs outils permettent d'améliorer la qualité de lecture des examens : c'est notamment le cas des outils de synchronisation permettant une lecture en parallèle des séquences diffusion reformatées en coronal avec les séquences coronales STIR ou 3D T1. Le lecteur peut ainsi rapidement poser un curseur sur l'anomalie en diffusion et confronter son aspect en STIR, T2 et/ou T1. D'autres outils ont été développés afin de pouvoir fusionner les images fonctionnelles avec les images anatomiques, certains auteurs ayant relevé un intérêt dans ce sens [23, 24].



Tsushima et al., sur une étude portant sur 110 examens abdominaux, ont montré que les sensibilité et spécificité des séquences fusionnées diffusion et T2 étaient significativement supérieures (89,5 % et 81,9 % respectivement) à celles d'une lecture exclusive des images de diffusion (72,4 % et 59,0 % ; $p < 0{,}01$ et $p < 0{,}001$ respectivement). En pratique, il est important de noter que ces fusions d'image dépendent grandement de la qualité d'acquisition des séquences de diffusion et surtout des corrections de la distorsion inhérente à la technique *single shot* EPI notamment.

Limites et perspectives

Même si cette technique se révèle déjà efficace et réalisable en routine, il convient de reconnaître quelques limites. Tout d'abord sur le terme de corps entier, qui peut être trompeur, puisque même si le champ d'exploration est plus large qu'à la TEP/CT, les pieds et les avant-bras (que les bras soient placés le long du corps ou au-dessus de la tête) ne peuvent généralement être inclus du fait de limites de champ de vue ou d'orientation anatomique inappropriée. La résolution en contraste n'est également pas comparable avec la résolution obtenue lors d'un examen ciblé avec des antennes multiéléments adaptées. Cela est essentiellement vrai pour l'encéphale lorsque l'examen est réalisé en antenne corps. La différence est nettement moins grande pour les coupes axiales en T2 et T1 sur la région thoraco-abdomino-pelvienne, puisque réalisables avec des antennes de surface adaptées chez la majorité des constructeurs [25, 26].

La région thoracique reste aujourd'hui moins bien analysée qu'en TEP/CT, cela malgré les évolutions des antennes et les techniques d'imagerie parallèle, qui ont grandement diminué les temps d'acquisition. Les résultats restent dépendants de la capacité d'apnée du patient ou artefactés par les battements cardiaques et les mouvements diaphragmatiques (l'utilisation d'un couplage cardiaque et respiratoire se révèle aujourd'hui très délicate en pratique, du fait de l'allongement inadapté du temps d'examen qui en résulterait, induisant de ce fait une augmentation des artefacts de mouvement) [27]. Néanmoins, l'avenir de cette technique doit passer par une diminution très sensible de la distorsion des images diffusion, notamment à hauteur de la charnière cervico-thoracique et à hauteur des coupoles diaphragmatiques, ainsi que plus globalement du parenchyme pulmonaire et du médiastin (et ce, quelles que soient les conditions anatomiques, notamment la présence de bulles emphysémateuses très artefactuelles). Des améliorations techniques sont donc attendues pour l'analyse des paliers thoraciques et abdominaux supérieurs, d'autant que les artefacts cardiaques et l'absence d'apnée peuvent également générer des artefacts de mouvement sur les paliers coronaux en STIR et des pertes de signal à hauteur du foie gauche en EPI et, par-là, induire des biais en termes de détection et de caractérisation

(l'ADC étant, entre autres, dépendant du signal). Des artefacts de susceptibilité liés à l'air gastrique ou colique peuvent également gêner l'analyse de cette région.

Une des limites majeures de l'IRM corps entier en cancérologie reste que l'évaluation de la réponse tumorale se fait selon les critères RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*) ou les critères de l'Organisation mondiale de la santé, sur des coupes axiales. La tendance est donc de revenir à une exploration corps entier en axial comme le fait le scanner. Cela se fait assez rapidement en T1 écho de gradient après saturation de graisse avec injection (LAVA [*liver acquisition with volume acceleration*] ou VIBE [*volumetric interpolated breath hold examination*]), mais c'est plus long en T2 ou en STIR. Le déplacement continu de table [12] apparaît, dans ce sens, une solution intéressante.

Enfin, à la différence de la technique TEP/CT dont l'évolution n'est pas temporelle, mais se situe plutôt en termes d'évolution des traceurs radioactifs, nos perspectives en radiologie se posent en termes d'amélioration de la résolution anatomique, mais aussi et surtout de la résolution temporelle. Pour être généralisée et réalisable en routine, l'avenir de l'IRM corps entier passe donc par une réduction du temps d'acquisition, mais également par une meilleure connaissance du potentiel « histologique » du calcul de l'ADC [14, 28]. Ce dernier point va se nourrir évidemment d'innombrables travaux à venir ou déjà publiés dans la littérature sur les résultats de la diffusion organe par organe, en termes de bilan diagnostique ou de suivi thérapeutique.

> **Point fort**
>
> - La technique IRM corps entier implique un compromis entre résolution spatiale et temporelle.
> - Les protocoles et les résultats varient entre les constructeurs, suivant la possibilité ou le choix d'utiliser des antennes de surface pour tous les paliers.
> - Chaque protocole doit être adapté à la pathologie cancéreuse en cause, notamment afin de privilégier certaines pondérations (T1 pour les métastases condensantes par exemple).
> - Une étude corps entier ne peut aujourd'hui se substituer à un examen ciblé (sein et prostate notamment).

Indications

Oncologiques

On peut différencier plusieurs domaines bien distincts : le bilan systématique d'un patient a priori sain (*screening* des



Figure 1. Séquences coronale *short tau inversion recovery* (STIR) (A) et diffusion corps entier (B) : nodule pleural tissulaire non visible en STIR, car noyé dans l'hypersignal de l'épanchement. En séquence diffusion, à b = 600 s/mm^2, il se dénote parfaitement de son environnement (B, flèche). Myélome multiple stade IV. Noter (C, D) la remarquable résolution en contraste de la diffusion (en *maximum intensity projection* [MIP] épais, D), par rapport à la séquence anatomique (STIR coronale, C).



Figure 1. (suite) Séquences coronale *short tau inversion recovery* (STIR) (A) et diffusion corps entier (B) : nodule pleural tissulaire non visible en STIR, car noyé dans l'hypersignal de l'épanchement. En séquence diffusion, à b = 600 s/mm^2, il se dénote parfaitement de son environnement (B, flèche). Myélome multiple stade IV. Noter (C, D) la remarquable résolution en contraste de la diffusion (en *maximum intensity projection* [MIP] épais, D), par rapport à la séquence anatomique (STIR coronale, C).

Anglo-Saxons, ou prévention secondaire), la recherche de tumeur primitive sur métastase connue, le bilan d'extension (ou *staging* des Anglo-Saxons) proprement dit qui a fait l'objet des principaux travaux, et enfin le suivi thérapeutique.

Prévention secondaire

L'intérêt potentiel de l'IRM dans cette indication apparaît évident au premier abord du fait de l'absence d'irradiation, par rapport à des investigations radiographiques [29, 30]. Des bilans « complets » ont été proposés, couplés à des imageries dédiées, notamment cardiovasculaires ou coliques. Ce type de protocole est aujourd'hui réalisable techniquement, mais l'intérêt de telles investigations ne se conçoit que s'il existe un bénéfice à long terme par rapport au coût généré, et plus particulièrement un impact pronostique sur une large population. Il n'existe pas encore de travaux publiés dans ce sens chez l'adulte. De plus, il faut bien garder à l'esprit que les protocoles d'IRM corps entier aujourd'hui n'ont pas la précision des examens ciblés (prostate et sein notamment) et que ce type de protocole en prévention secondaire génère une découverte fréquente de lésions dites bénignes, pouvant elle-même générer d'autres investigations coûteuses et un stress important pour une personne par ailleurs en bonne santé. Des auteurs ont rapporté que 100 % des lésions détectées en IRM corps entier chez les patients cancéreux étaient pathologiques, alors que 92 % des lésions détectées chez un patient sain étaient au final bénignes [31]. Cela a été confirmé par une étude prospective sur une IRM 3 tesla portant sur 22 sujets sains : seul un polype sigmoïdien potentiellement malin a été découvert, et le reste des incidentalomes (91 %) relevaient tous de la bénignité [32].

Dans le cas particulier de l'enfant, des travaux ont montré un intérêt marqué de l'IRM corps entier sans injection pour l'exploration des enfants avec forte prédisposition génétique de cancer [33].

Recherche de tumeur primitive sur métastases connues

Dès 1998, Eustace et al. ont proposé des séquences coronales STIR corps entier dans cette indication [12, 34]. Cette approche apparaît prometteuse, notamment si l'on sait que jusqu'à 10 % des métastases osseuses sont découvertes en l'absence de primitif connu. Cette équipe déclare avoir détecté des tumeurs de la thyroïde, du poumon ou de la prostate, avec un impact bénéfice/coût favorable par rapport à la batterie d'examens traditionnels (marqueurs tumoraux, sérologies, scintigraphie, radiographie thoracique et scanner). Néanmoins, de tels résultats n'ont pas fait l'objet de travaux publiés sur une large population. Dans notre expérience, un avantage indéniable de l'IRM corps entier consiste au moins en la détection des meilleures cibles (osseuses notamment) afin de guider les gestes biopsiques percutanés, et ce en une seule modalité, à un moindre coût et sans irradiation.

Bilan d'extension des tumeurs

Évaluation de la tumeur primitive (T)

La première série publiée comparant les résultats de l'IRM corps entier par rapport à la TEP/CT, qui incluait 98 patients [1], a montré que l'IRM donnait des résultats supérieurs à la TEP/CT pour les métastases cérébrales, hépatiques et osseuses, mais moins bons

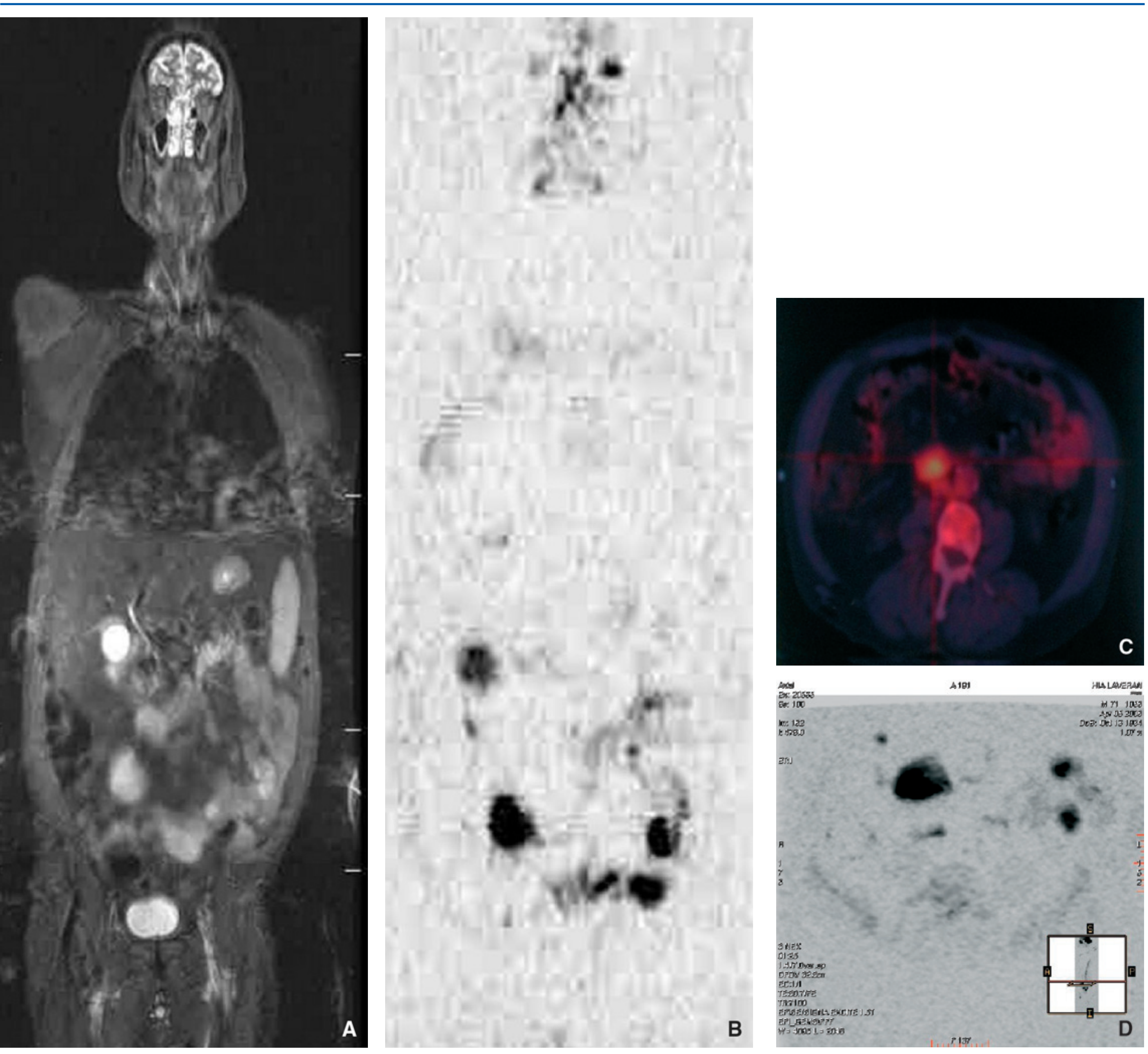


Figure 2. Patient porteur d'un liposarcome mésentérique. La séquence diffusion (B) permet de parfaitement détecter au moins six masses mésentériques, moins facilement visibles sur la séquence *short tau inversion recovery* (STIR) (de par l'hypersignal T2 des anses intestinales) (A). En tomographie par émissions de positons couplée au scanner (TEP)/CT (C), seule une petite masse paraduodénale avait été détectée (le liposarcome est un faux négatif classique en TEP/CT). La situation anatomique précise des masses est aisée en axial diffusion (D).

pour l'évaluation du T et du N (métastases ganglionnaires). La précision diagnostique globale était de 77 % pour la TEP/CT, contre 52 % pour l'IRM corps entier. La raison principale était une sensibilité faible, de l'ordre de 52 % pour l'évaluation du T en IRM contre 80 % pour la TEP/CT (mais leur série comportait une large majorité de cancers bronchiques). D'autres travaux avec des protocoles IRM plus performants ont permis de redresser les performances IRM [11, 35]. Une autre étude a proposé l'IRM 3 tesla pour l'évaluation du T de cancers bronchiques [36], associant des séquences T2 en écho de spin turbo (TSE), des séquences 3D T1 avant et après injection de chélate de gadolinium, et coronale T2 TSE avec saturation de graisse. Le T de 165 patients a été évalué avec une performance globale de 86 % pour l'IRM contre 80 % pour la TEP/CT. Une seule étude sur une large population a évalué l'IRM corps entier avec séquences de diffusion versus TEP/CT : Ohno et al. [5] ont exploré 203 patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules et retrouvent des performances comparables entre un protocole d'IRM corps entier (T1 sans et avec gadolinium, STIR) incluant une séquence diffusion corps entier et les résultats de la TEP/CT.

Publiée en 2014, une méta-analyse de 13 études portant sur 1067 patients comparant les résultats de l'IRM corps entier par rapport à la TEP/CT conclut à l'absence de différence significative dans l'évaluation de la tumeur primitive ou la dissémination métastatique, du moment que sont incluses des séquences diffusion dans les protocoles d'exploration [37]. Les métadonnées calculées dans cette étude confirment que la diffusion ne doit pas être utilisée seule pour la détection. Elle confirme que la diffusion est plus sensible que la TEP/CT pour le cerveau, mais moins performante pour les ganglions. La diffusion corps entier serait également moins spécifique pour le thorax et moins sensible pour l'abdomen et le pelvis [37].

Néanmoins, comme pressenti par des études antérieures, les deux techniques seraient complémentaires et leur association augmenterait de façon significative les performances diagnostiques pour les tumeurs primitives et à distance [37].

Des travaux ont montré l'intérêt de l'IRM corps entier en association avec la TEP-scan pour évaluer l'agressivité des lymphopathies. Un ADC moyen plus élevé était corrélé à une plus longue survie globale et un modèle basé sur l'ADC moyen couplé au SUV (*standardized uptake value*) moyen renforçait la possibilité de prédire la survie sans progression [38].

Enfin, en ce qui concerne les tumeurs primitives, il est important de noter que de tels protocoles ne peuvent, en l'état actuel de la technique, se substituer aux résultats d'IRM ciblées pour des organes spécifiques comme le sein ou la prostate pour lesquels il faut alors ajouter des séquences en procubitus, compression ou l'utilisation d'antennes endorectales pour étude morphologique et spectroscopique, par exemple.

Évaluation des métastases ganglionnaires (N)

Les simples critères morphologiques traditionnels ont depuis longtemps montré leurs limites [9, 39] et les premières études comparant les résultats de l'IRM corps entier avec séquences conventionnelles versus TEP/CT ont montré des performances supérieures lorsqu'une information métabolique était couplée aux résultats anatomiques du scanner (91–97 % pour la TEP/CT versus 79–82 % pour l'IRM). Des travaux préliminaires ont montré des

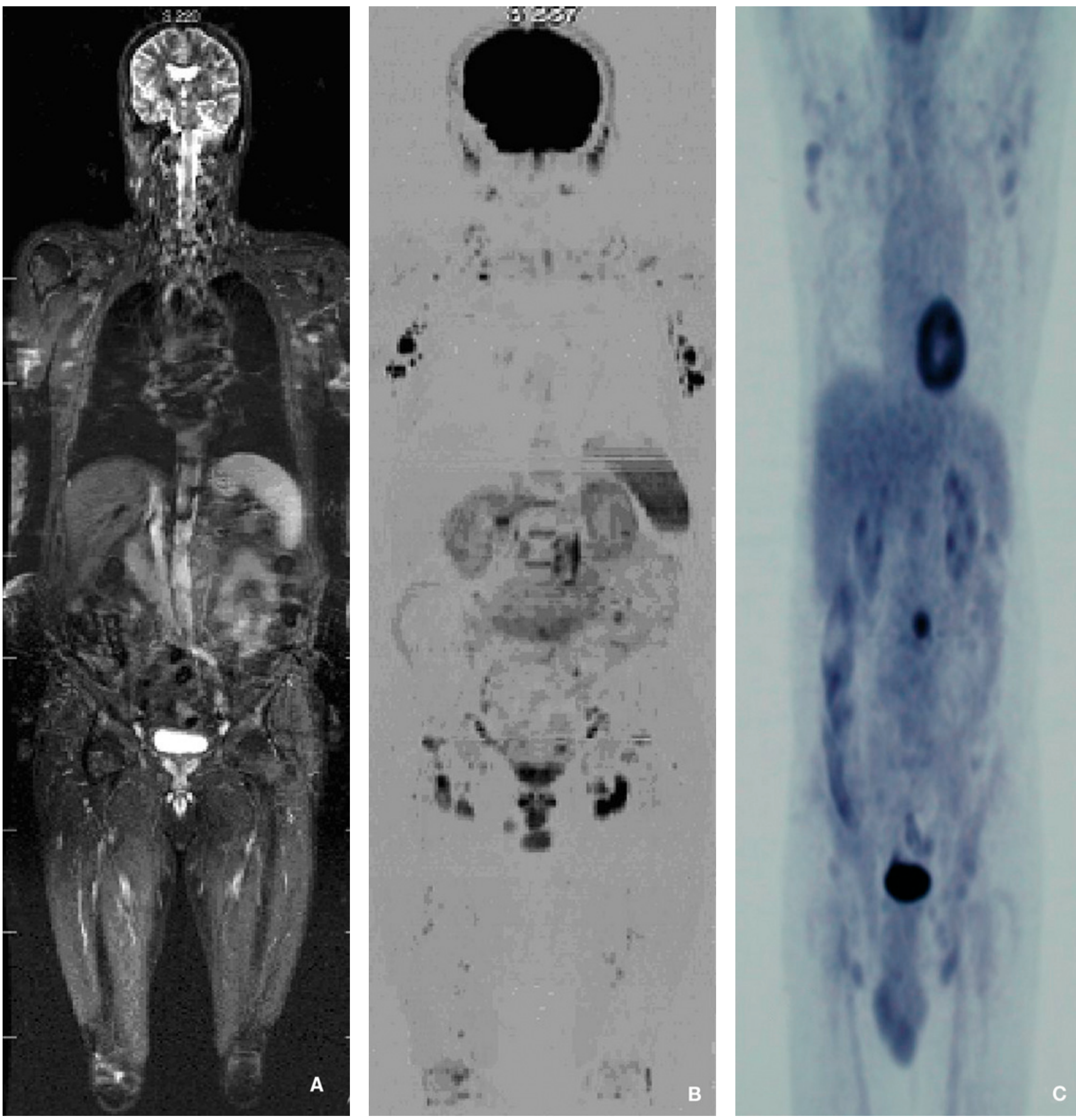


Figure 3. Patient porteur d'un lymphome du manteau, classé stade II par la tomographie par émission de positon (TEP)/CT (C) et reclassé stade III par les résultats de l'imagerie par résonance magnétique corps entier (A, STIR ; B, diffusion) (confirmé histologiquement par biopsie inguinale). Les séquences diffusion en coronal permettent de détecter aisément les adénomégalies axillaires et inguinales. La lecture axiale permet de parfaitement localiser les ganglions rétropéritonéaux (D).

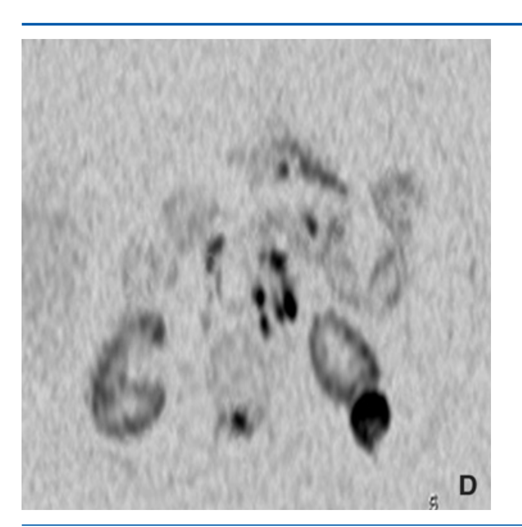


Figure 3. (suite) Patient porteur d'un lymphome du manteau, classé stade II par la tomographie par émission de positon (TEP)/CT (C) et reclassé stade III par les résultats de l'imagerie par résonance magnétique corps entier (A, STIR ; B, diffusion) (confirmé histologiquement par biopsie inguinale). Les séquences diffusion en coronal permettent de détecter aisément les adénomégalies axillaires et inguinales. La lecture axiale permet de parfaitement localiser les ganglions rétropéritonéaux (D).

résultats encourageants des séquences diffusion corps entier pour améliorer cette sensibilité [10, 40], puisqu'elle permet de s'affranchir des structures anatomiques, notamment vasculaires : l'analyse du médiastin, du rétropéritoine et des aires iliaques ou axillaires est alors grandement facilitée. En ce qui concerne le médiastin par exemple, cette région ne donne aucun signal à l'état normal à b = 600 s/mm^2 avec antenne corps et en respiration libre. Il est donc très aisé de visualiser les adénomégalies lorsqu'elles sont présentes, puisque ce sont les seules anomalies visibles en hypersignal sur un fond anatomique vierge (Fig. 4). En plus de leur taille supracentimétrique, les adénomégalies pathologiques apparaissent généralement en franc hypersignal en diffusion, ce qui apporte un argument supplémentaire à l'évaluation du N. Les protocoles de fusion d'images dont on a parlé plus avant sont également intéressants pour améliorer la détection des adénomégalies. Néanmoins, la séquence diffusion, si elle semble améliorer la sensibilité de l'IRM corps entier, présente d'importantes limites dans l'analyse des ganglions, puisque la plupart des ganglions non pathologiques infracentimétriques apparaissent en hypersignal faible ou modéré (long T2) et qu'une simple évaluation visuelle ne peut pas être considérée comme discriminante. De très nombreux travaux voient le jour chaque année sur l'intérêt de la diffusion dans la différenciation bénin/malin des ganglions et sur des régions anatomiques diverses, mais aucune étude à grande échelle n'a encore confirmé ces résultats. L'utilisation des *ultrasmall superparamagnetic iron-oxide nanoparticles* (USPIO) n'est, à l'heure actuelle, pas envisageable en routine en France et leur intérêt au sein d'un protocole IRM corps entier reste à évaluer [41].

Évaluation des métastases à distance (M)

De par son excellente résolution en contraste dans les tissus mous et les organes viscéraux, en particulier le cerveau, la moelle osseuse et le foie, l'IRM corps entier présente des avantages indéniables par rapport aux autres techniques dans l'évaluation des métastases. Cette technique a donné des résultats intéressants par rapport à la TEP/CT (entre 82 et 94 % pour la TEP/CT et 92 et 93 % pour l'IRM) [1, 10, 37]. En l'absence de séquence de diffusion, l'IRM corps entier s'est déjà révélée supérieure pour la détection des métastases cérébrales et osseuses. Les séquences 3D T1 après gadolinium même en antenne corps ont une sensibilité très élevée pour la détection de métastases cérébrales déjà repérées sur la séquence coronale ou axiale T2/STIR, d'autant que la TEP/CT ne couvre pas l'encéphale dans les protocoles habituels utilisant le FDG. Pour l'analyse des lésions osseuses, la supériorité de l'IRM corps entier par rapport à la scintigraphie a été démontrée, dans de nombreux travaux, et ce même sans séquences de diffusion [42, 43]. Vilanova et al. ont rapporté qu'en ajoutant une séquence de diffusion, la sensibilité de l'IRM atteignait 96 %, contre 88 % en technique conventionnelle T1, T2, STIR. De plus, l'ADC des métastases lytiques apparaît toujours supérieur à celui de l'os normal, mais toujours inférieur à celui de l'œdème bénin [12]. En revanche, la séquence de diffusion ne détecte habituellement pas les métastases condensantes, et ces dernières sont visualisées au mieux par les séquences pondérées T1, ce qui implique une utilisation très large de ces séquences dans l'évaluation des néoplasies à fort potentiel de dissémination ostéocondensante (notamment dans un plan sagittal pour l'étude du rachis) [12].

La TEP/CT garde encore un avantage sur l'IRM pour la détection des métastases pulmonaires (sensibilité 89 % versus 82 %) [1], du fait de la performance inégalable du scanner pour le parenchyme. La détection des nodules pulmonaires par l'IRM est très variable dans la littérature, allant de quelques millimètres à 1,2 cm. Dans notre expérience, nous avons déjà pu détecter en séquence coronale STIR des micronodules jusqu'à 2 mm, mais chez des patients parfaitement capables de maintenir des apnées suffisantes. De plus, les acquisitions coronales semblent moins adaptées à l'analyse du parenchyme pulmonaire que les séquences axiales avec notamment une moins bonne sensibilité dans les régions basales. Dans ce sens, l'utilisation de séquences *fast single shot turbo spin echo* (HASTE), *steady state free precession* (FIESTA) ou 3D T1 FSPGR augmenterait significativement les résultats de l'IRM [44]. En IRM 3 tesla, Yi et al. [36] ont retrouvé une efficacité comparable de la TEP/CT et de l'IRM corps entier pour la détection des nodules pulmonaires de taille comprise entre 5 et 10 mm, avec un protocole incluant une séquence axiale T2 TSE sang noir en apnée et avec couplage cardiaque. La séquence de diffusion n'a pas été évaluée dans cette étude. Comme indiqué plus avant, Ohno et al. ont publié des résultats équivalant à la TEP/CT pour le diagnostic des métastases pulmonaires chez 203 patients (cancer bronchique non à petites cellules) grâce à l'addition de la diffusion dans un protocole d'IRM corps entier [5].

L'excellente résolution en contraste des séquences IRM conventionnelles suffit déjà à placer cette modalité comme la plus performante actuellement dans la recherche des métastases hépatiques, que ce soit en 1,5 ou 3 tesla. L'utilisation de la diffusion vient encore renforcer ces performances, et notamment un palier utilisant un gradient de diffusion faible (en général, b = 50 s/mm^2), qui supprime l'hypersignal des vaisseaux (images en sang noir) [27, 45, 46]. De plus, comme cela a été vu avant, en l'absence de séquences pondérées T1 injectées, le calcul simple de l'ADC permet de différencier les kystes biliaires ou rénaux (ADC moyen $2{,}45 \times 10^{-3}$ mm^2/s), des métastases ou carcinomes hépatocellulaires (ADC moyen $1{,}08 \times 10^{-3}$ mm^2/s) [47, 48]. L'ADC pourrait également différencier les abcès (hypersignal diffusion, ADC bas) des métastases kystiques ou nécrotiques (ADC élevé) [49]. Le potentiel de l'ADC à différencier certains hémangiomes (hyalinisés fibreux notamment) de véritables métastases est sujet à caution en raison de nombreux chevauchements dans les valeurs limites de l'ADC [27]. Quoi qu'il en soit, il convient de toujours garder en mémoire également les limites techniques potentielles dans l'analyse du foie gauche (voir supra « Limites et perspectives »).

L'analyse des reins, des surrénales, du pancréas et de la rate bénéficie pleinement des séquences T1 ou 3D T1 injectées : la plus-value de la séquence diffusion dans la discrimination des lésions pancréatiques et surrénaliennes n'est pas encore démontrée, même si elle permettrait de distinguer certaines lésions

kystiques pancréatiques [50]. Les premières études montrent que si la diffusion permet de différencier les kystes rénaux des tumeurs solides, elle peine à différencier formellement les tumeurs bénignes des malignes, que ce soit qualitativement ou par le calcul de l'ADC [27, 51]. Low et Gurney ont montré la supériorité d'une lecture de séquences diffusion (abdomen et pelvis) couplées aux séquences conventionnelles (plus de 40 % de lésions détectées, les sites préférentiels étant les chaînes ganglionnaires, le péritoine et le foie) [52].

Les séquences conventionnelles gardent une faible sensibilité dans l'analyse des lésions prostatiques (42 % contre 100 % dans une étude versus TEP-choline) [53]. La séquence de diffusion pourrait permettre, là encore, de rehausser cette sensibilité à un niveau compétitif [54, 55], même si l'on retrouve d'importants chevauchements entre tumeurs malignes et modifications bénignes de la prostate [27]. Lecouvet et al. ont montré que l'IRM corps entier versus le couple scintigraphie et scanner était plus sensible et plus spécifique pour la détection des métastases osseuses et des ganglions [56]. La même équipe a montré des performances équivalentes avec un protocole corps entier constitué de séquences coronales 3D T1 injectées [57].

Un essai clinique prospectif a confirmé les performances diagnostiques équivalentes ou supérieures de l'IRM corps entier avec diffusion face à toutes ses concurrentes scintigraphiques dans l'approche des métastases osseuses chez les sujets porteurs de cancer prostatique ou mammaire à haut risque de dissémination [58].

Néanmoins et plus globalement, en l'état actuel de la technique, il semble illusoire de vouloir détecter des petites métastases de localisations particulières (leptoméningées notamment) en dehors de la sphère cérébrale et en l'absence de séquences injectées dans des plans anatomiques spécifiques. Pour conclure sur ce point, il n'existe donc pas de protocole IRM corps entier global, « tout venant », permettant l'analyse fine de toutes les structures anatomiques, suffisamment rapide pour ne pas générer d'importants artefacts de mouvement. Les protocoles décrits dans la littérature aujourd'hui rehaussent donc les performances de l'IRM à un niveau très proche de la TEP/CT, mais il convient d'adapter son protocole dans certains cadres nosologiques précis. Cela est particulièrement vrai pour les lésions ostéocondensantes et l'analyse précise de la prostate et du sein. Enfin, il est important de garder en mémoire que comme la TEP/CT, l'IRM corps entier présente de très prometteuses performances diagnostiques dans certains types de tumeur (myélome multiple notamment, voir infra) ou dans certaines localisations anatomiques et que, là encore, des protocoles adaptés vont vraisemblablement se faire jour dans un avenir proche.

Cas particulier du myélome multiple

L'IRM permet de visualiser directement les composants de la moelle osseuse avec une bonne résolution anatomique, ainsi que les tissus mous adjacents. Il a été rapporté que jusqu'à 40 % des métastases osseuses peuvent survenir en dehors du squelette axial, justifiant donc pleinement l'étude corps entier [7]. La séquence coronale STIR semble aujourd'hui la plus adaptée des approches conventionnelles de la pathologie médullaire [59], mais là encore, la séquence diffusion présente de nombreux avantages [60].

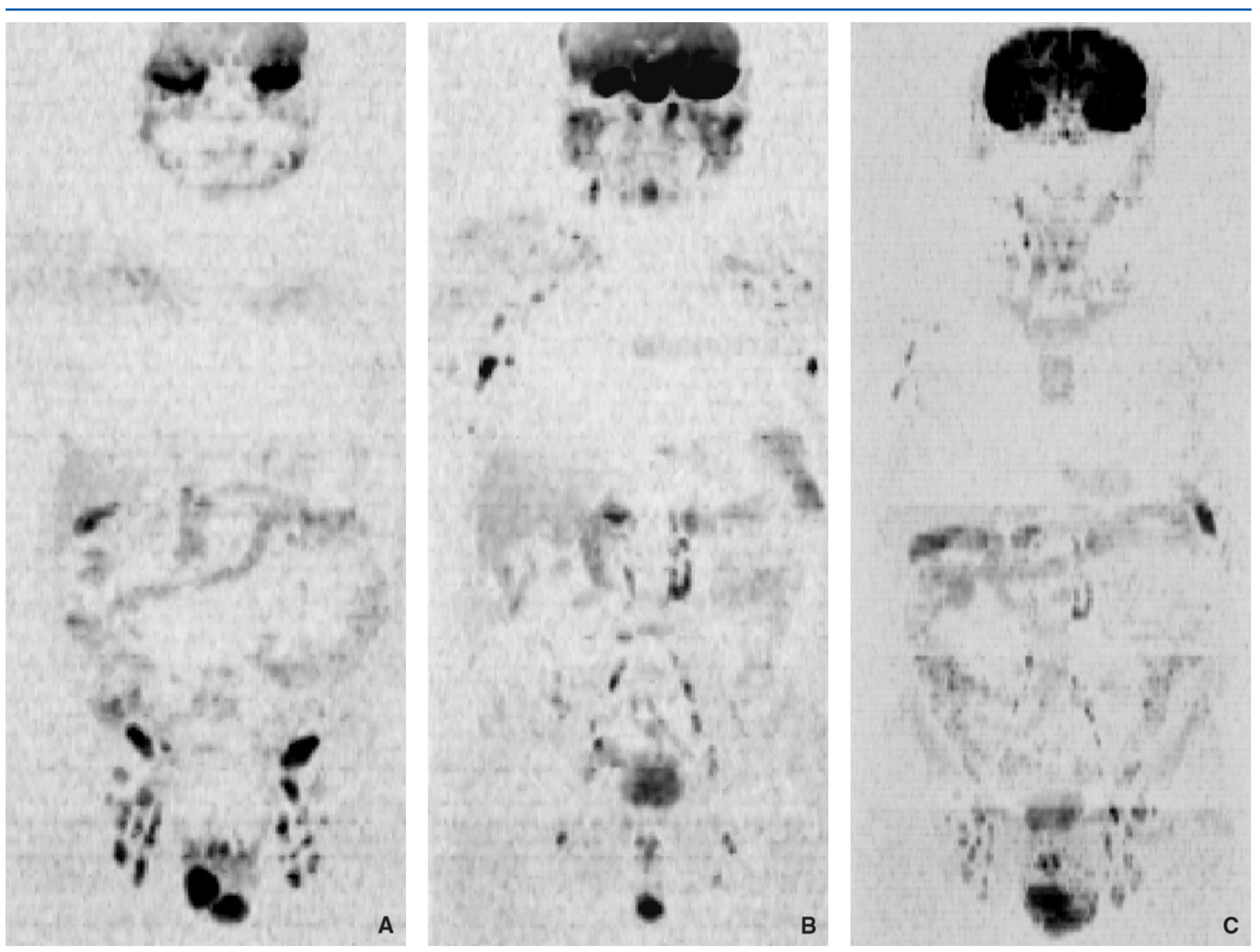


Figure 4. Patient porteur d'un lymphome de bas grade, avant (A, B) et après six cycles de chimiothérapie (C, D) (diffusion). Les adénomégalies ont diminué en nombre, en taille et en signal (qualitatif). L'analyse de l'ADC avant (ADC = 1,07 × 10^{-3} mm^2/s) (E, F) et après traitement (ADC = 2,59 × 10^{-3} mm^2/s) (G, H) montre une augmentation significative, confirmant la chute de la cellularité (appréciation quantitative de l'efficacité thérapeutique).

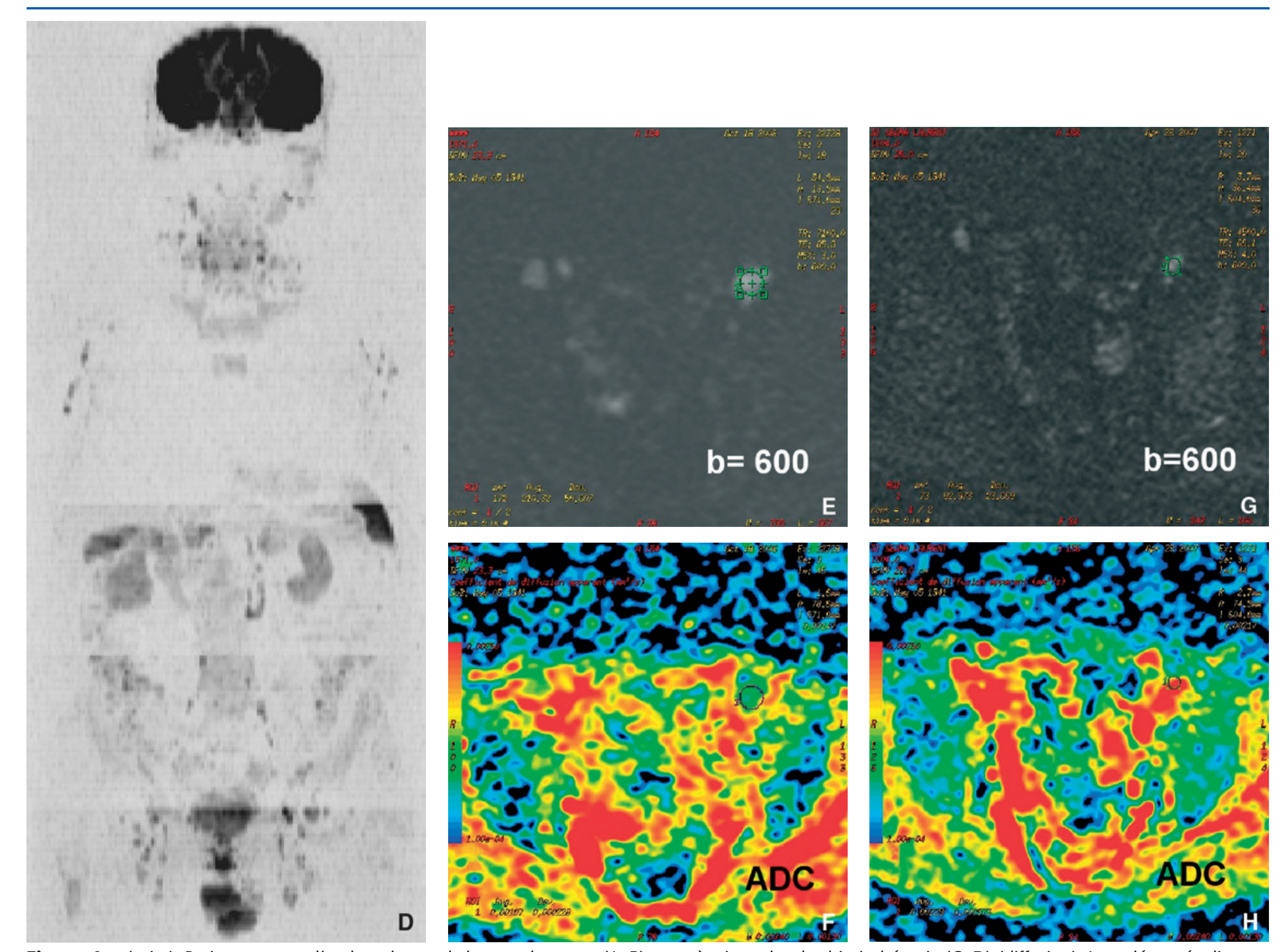


Figure 4. (suite) Patient porteur d'un lymphome de bas grade, avant (A, B) et après six cycles de chimiothérapie (C, D) (diffusion). Les adénomégalies ont diminué en nombre, en taille et en signal (qualitatif). L'analyse de l'ADC avant (ADC = 1,07 × 10^{-3} mm^2/s) (E, F) et après traitement (ADC = 2,59 × 10^{-3} mm^2/s) (G, H) montre une augmentation significative, confirmant la chute de la cellularité (appréciation quantitative de l'efficacité thérapeutique).

Le diagnostic radiologique du myélome est encore parfois fondé sur les radiographies du squelette, comprenant le crâne, le rachis, le pelvis, les humérus et les fémurs, exposant le patient à une irradiation significative. De plus, la sensibilité d'une telle démarche est relativement basse [61]. Ghanem et al., sur une étude portant sur 32 patients, ont retrouvé 25/26 infiltrations histologiquement prouvées en IRM, contre 17/26 avec l'imagerie conventionnelle [62]. Baur a également montré qu'en l'absence de prise en charge diagnostique incluant l'IRM, et en appliquant strictement la classification de Durie et Salmon, 25 sur 77 patients auraient été sous-évalués dans leur étude [63]. Depuis lors est apparue la classification Durie et Salmon PLUS, qui tient compte des résultats de l'IRM centrée sur le rachis et le pelvis [64]. Parallèlement, Lecouvet et al. ont précisé dans leur étude que si la radiographie conventionnelle avait été remplacée par une IRM des seuls rachis et pelvis, 8 sur 80 patients (10 %) auraient été sous-évalués car ne présentant des lésions que sur les os périphériques [61]. L'IRM corps entier permet, dans une même procédure, d'analyser le crâne, le sternum, les côtes, qui sont des sites fréquemment atteints compte tenu de leur grande quantité de moelle osseuse. Néanmoins, les protocoles envisagés pour l'instant incluent des séquences classiques T1 avec ou sans injection de gadolinium, T2 et/ou STIR. En pratique, ces séquences, bien que très sensibles pour l'atteinte du rachis, du bassin et des os longs, ont une sensibilité qui décroît dans l'analyse de structures planes, notamment si elles sont dirigées dans le plan frontal (côtes, sternum, scapula) [8, 10]. L'intérêt d'une séquence diffusion est alors double. Tout d'abord, en termes de sensibilité, car elle s'acquiert dans le plan axial et ne souffre donc pas des faux négatifs liés à l'orientation coronale du sternum ou de la scapula par exemple (ce qui évite d'ajouter des séquences conventionnelles axiales, plus longues et générant donc potentiellement des artefacts de mouvement) ; ensuite, parce que les structures osseuses ne donnent pas ou peu de signal diffusion à l'état normal (suivant les techniques et la force du gradient appliqué), leur simple visualisation devient donc suspecte et extrêmement aisée, l'infiltration dessinant l'os pathologique sur un fond anatomique vierge (Fig. 1).

Fort de l'ensemble des avantages précités, le Groupe international de travail sur le myélome a recommandé l'IRM corps entier comme examen de référence pour l'évaluation des patients symptomatiques ayant un myélome multiple ou un plasmocytome. Les myélomes indolents ou asymptomatiques doivent également être explorés par IRM corps entier (ou au moins rachis et bassin si corps entier non disponible) et doivent être traités s'ils ont plus d'une lésion de plus de 5 cm. En cas de lésions équivoques, un contrôle est requis entre trois et six mois et le patient considéré comme porteur d'un myélome symptomatique si progression des anomalies [65].

L'intérêt d'une approche quantitative de la diffusion dans le bilan initial du myélome a été évoqué pour le suivi thérapeutique ultérieur afin de différencier les répondeurs et non-répondeurs (voir infra « Suivi thérapeutique ») [66].

Cas particulier de la femme enceinte

Quelle que soit la pathologie cancéreuse, l'IRM corps entier représente la modalité la plus adaptée, en termes de rapport bénéfice/irradiation, pour les bilans d'extension lors d'une grossesse [7].

Cas particulier de l'enfant

L'intérêt de l'IRM corps entier en pédiatrie est double : tout d'abord de par l'absence de radiations ionisantes potentiellement néfastes à long terme, mais également car le champ d'acquisition est considérablement réduit (fonction de la taille du sujet) et autorise des examens complets dans des temps plus courts.

Les premiers résultats en 2001, portant sur l'analyse osseuse en séquence T1 uniquement, montraient une sensibilité supérieure de la TEP/CT (90 %) par rapport à l'IRM (82 %) et la scintigraphie (71 %). Dès lors que les protocoles ont inclus des séquences STIR, la sensibilité globale a atteint 96 % et 100 % pour l'analyse osseuse [67]. De tels résultats ont été confirmés en utilisant des séquences axiale et coronale STIR, coronale T1, en respiration libre et sans injection de gadolinium [68].

Dans une étude portant sur l'évaluation initiale du lymphome chez l'enfant, l'IRM corps entier a montré une sensibilité/spécificité de 93 et 98 % pour les ganglions et 89 et 100 % pour les atteintes non ganglionnaires [69].

Suivi thérapeutique

Les nombreux avantages inhérents à une IRM corps entier par rapport à toute modalité, notamment la TEP/CT, apparaissent évidents en termes de coût et d'irradiation. La séquence de diffusion apparaît là encore la plus prometteuse puisqu'elle permettrait sans irradiation et sans injection intraveineuse d'évaluer, dans des délais très courts, l'efficacité ou non d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie ou de tout nouveau traitement (Fig. 4). Koh a résumé les mécanismes probables pouvant expliquer les variations de l'ADC en fonction de l'efficacité thérapeutique [27]. Ainsi, l'ADC peut augmenter rapidement si la cellularité diminue d'emblée par apoptose puis nécrose. On peut également observer une baisse transitoire de l'ADC due au gonflement cellulaire, et ce dans les 24 heures après une initiation thérapeutique efficace. Ce schéma semble se vérifier chez l'animal dans l'évaluation des traitements antiangiogéniques, notamment si l'on utilise un gradient de diffusion faible ($b < 150$ s/mm^2) [27]. Chez l'homme, des résultats prometteurs ont été publiés pour le carcinome hépatocellulaire, les gliomes, les sarcomes des tissus mous et les métastases de cancers colorectaux, tous montrant une augmentation significative de l'ADC corrélée à l'efficacité thérapeutique [27]. En termes de prévision d'efficacité thérapeutique (chimiothérapie ou radiothérapie), des résultats encourageants ont également été publiés pour l'étude des cancers rénaux notamment : un ADC bas avant traitement pourrait signifier une meilleure réponse potentielle aux traitements (du fait de l'absence de nécrose ?). L'ensemble des données disponibles sur la diffusion dans le suivi thérapeutique ont fait l'objet d'un consensus lors d'une réunion de plusieurs spécialistes internationaux en 2009 [70]. Ceux-ci insistent notamment sur la nécessité d'une standardisation, d'une reproductibilité des examens de diffusion. Comme précisé supra dans le chapitre « Technique », il convient de suivre les patients avec des séquences de mêmes paramètres. Cela renvoie aux difficultés de suivi longitudinal des patients selon les constructeurs et suivant les techniques (une technique en respiration libre serait par exemple plus reproductible que des résultats obtenus en apnée). La validation de ces résultats doit donc faire l'objet de travaux plus précis et d'études multicentriques en corps entier, mais ils ouvrent une voie nouvelle en imagerie oncologique [71].

Publiée en 2015, une étude multicentrique prospective a évalué les résultats de l'IRM corps entier avec diffusion dans l'évaluation des reliquats tumoraux après traitement du lymphome non hodgkinien. Cette appréciation visuelle a montré une forte sensibilité, mais une spécificité moyenne. Cela pourrait vraisemblablement être amélioré par le suivi de l'ADC [72]. Dans ce sens, une étude sur le suivi après traitement du myélome multiple a montré une différence significative entre la variation d'ADC avant et après chimiothérapie entre les répondeurs et les non-répondeurs [66]. L'IRM corps entier avec diffusion a également été évaluée dans le suivi des cancers testiculaires traités et, outre sa faisabilité, a montré une bonne sensibilité pour les masses résiduelles et la détection des adénopathies [73].

Non oncologiques

L'IRM corps entier fait aujourd'hui l'objet de travaux réguliers pour l'étude de multiples affections systémiques. Le but n'est pas de les recenser toutes mais d'offrir un panel des résultats publiés, afin d'éclairer le lecteur sur toutes les possibilités offertes en dehors du contexte oncologique.

Affections rhumatologiques

L'IRM corps entier a fait l'objet d'évaluations dans les spondylarthropathies séronégatives (spondylarthrite ankylosante, psoriasis, syndrome de Reiter, spondylite entéropathique). Bien que son intérêt en pratique quotidienne reste flou, tous les auteurs y voient un grand intérêt lorsque la clinique n'est pas assez conclusive pour initier ou non un traitement agressif, ainsi que pour le suivi thérapeutique. Les protocoles utilisés sont le STIR en coronal et sagittal, des séquences T1 avant et après gadolinium (la plus-value de l'injection de gadolinium est remise en question par certains auteurs [74]). Les résultats sont encourageants, sauf pour l'étude des mains, des pieds et, à un moindre degré, des coudes [74].

Les autres indications qui voient progressivement le jour sont l'évaluation des polymyosites, ainsi que l'ostéomyélite multifocale chronique récidivante (CRMO des Anglo-Saxons) [75].

Affections vasculaires

L'angiographie par IRM corps entier dans l'athérosclérose est aujourd'hui faisable techniquement en IRM 1,5 et 3 tesla, avec une excellente sensibilité/spécificité (90 %) [76]. Cette technique a été essentiellement décrite sur des IRM bénéficiant de mouvements continus de table et de multiples antennes multiéléments. Son utilisation dans les vascularites, utilisant des séquences T1 injectées avec saturation de graisse, est également prônée en rhumatologie, l'avantage principal étant la large couverture spatiale et la possibilité d'analyser la paroi vasculaire (œdème, épaississement rehaussé de la paroi en aigu, ainsi que sténose ou anévrismes séquellaires) [76].

Diabète

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et une des causes principales de morbimortalité dans le monde. Or, la prise en charge diagnostique de ses complications consiste encore dans des examens ciblés par régions anatomiques ou organes. L'IRM corps entier permet aujourd'hui, comme on l'a vu au chapitre précédent, d'évaluer les complications cardiovasculaires en une seule modalité, mais également d'évaluer le retentissement cérébral des microangiopathies (infarctus lacunaires, leucoencéphalopathies, *microbleeds*, etc.), ainsi que l'évaluation du pied diabétique (la présence d'une hypervascularisation en angio-MR [angiographie par résonance magnétique] permettrait de différencier neuroarthropathie et ostéomyélite). Weckbach et al. ont proposé un protocole IRM permettant en 65 minutes d'évaluer la majorité des complications du diabète, l'objectif étant d'identifier en une seule procédure les candidats à des traitements intensifs pour prévenir les complications morbides. Les auteurs insistent tout de même sur le risque accru de fibrose néphrogénique systémique chez ces patients, l'utilisation de gadolinium devant donc faire l'objet d'une grande prudence [76].

Bertheau et al. ont évalué l'intérêt de l'IRM corps entier avec angiographie pour prédire les événements récurrents cardiovasculaires et cérébraux chez 61 diabétiques [77]. Cette approche IRM corps entier permet également d'évaluer la masse graisseuse chez les patients diabétiques, ou lors du suivi de traitements spécifiques [78].

■ Conclusion

L'IRM corps entier est une technique émergente, présentant de nombreux intérêts par rapport aux approches diagnostiques

“ Point fort

- Le rôle de l'IRM corps entier en prévention secondaire reste très largement débattu et n'a pas été évalué à grande échelle. Ses résultats dans la recherche de tumeur primitive semblent comparables aux techniques scintigraphiques, radiographiques et biologiques traditionnelles, sans irradiation.
- L'IRM corps entier se montre plus performante que la TEP/CT pour la détection des métastases osseuses, cérébrales et hépatiques. L'évaluation du T pulmonaire semble s'améliorer grâce à la technique de diffusion. L'évaluation du N reste inférieure à celle de la TEP/CT, et l'avantage de la diffusion reste à démontrer.
- La technique de diffusion apparaît prometteuse en termes de suivi thérapeutique, grâce au calcul de l'ADC.
- L'intérêt de l'IRM corps entier dans l'étude de pathologies systémiques non cancéreuses se fait jour progressivement (diabète, rhumatismes, etc.).

conventionnelles. Initialement introduite en pathologie cancéreuse et en pédiatrie, elle voit ses indications s'élargir à d'autres affections systémiques. Pour qu'elle soit réalisable en routine, il convient au praticien de travailler en étroite collaboration avec les constructeurs et de savoir adapter son protocole à l'affection explorée, afin d'ajuster au mieux le compromis entre résolution temporelle et spatiale. En complément des séquences conventionnelles, la diffusion corps entier facilite la détection des lésions, peut aider à leur caractérisation et ouvre la porte à une approche « fonctionnelle » dans le suivi thérapeutique.

Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003;**290**:3199–206.

[2] Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004;**22**:275–82.

[3] Li S, Sun F, Jin ZU, Xue HD, Li ML. Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging: technical improvement and preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 2007;**26**:1139–44.

[4] Azzedine B, Kahina M-B, Dimitri P, Christophe P, Alain D, Claude M. Whole-body diffusion-weighted MRI for staging lymphoma at 3.0T: comparative study with MR imaging at 1.5T. *Clin Imaging* 2015;**39**:104–9.

[5] Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, Takenaka D, Nogami M, Yoshikawa T, et al. Non-small cell lung cancer: whole body MR examination for M-stage assessment – utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2008;**248**:643–54.

[6] Kellenberger CJ, Miller SF, Khan M, Gilday DL, Weitzman S, Babyn PS. Initial experience with FSE STIR whole-body MR imaging for staging lymphoma in children. *Radiographics* 2004;**24**:1317–30.

[7] Eustace SE, Nelson J. Whole body magnetic resonance imaging. *Br Med J* 2004;**328**:1387–8.

[8] Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis. *Eur J Radiol* 2009;**70**:393–400.

[9] Golder WA. Lymph node diagnosis in oncologic imaging: a dilemma still waiting to be solved. *Onkologie* 2004;**27**:194–9.

[10] La Folie T, Gabaudan C, Triaire B, Richez P, Briant JF. Diffusion corps entier : technique, intérêts et applications générales. *J Radiol* 2008;**89**:603–5.

[11] Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Herzog P. High-resolution whole-body MRI tumor staging with the use of parallel imaging versus dual modality PET-CT: experience on a 32-channel system. *Invest Radiol* 2005;**40**:743–53.

[12] Johnston C, Brennan S, Ford S, Eustace S. Whole body MR imaging: applications in oncology. *Eur J Surg Oncol* 2006;**32**:239–46.

[13] Vilanova JC, Barcelo J. Diffusion-weighted whole-body MR screening. *Eur J Radiol* 2008;**67**:440–7.

[14] Attariwala R, Picker W. Whole body MRI: improved lesion detection and characterization with diffusion weighted techniques. *J Magn Reson Imaging* 2013;**38**:253–68.

[15] Herneth AM, Friedrich K, Weidekamm C. Diffusion weighted imaging of bone marrow pathologies. *Eur J Radiol* 2005;**55**:74–83.

[16] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;**161**:401–7.

[17] Le Bihan DJ. Differentiation of benign versus pathologic compression fractures with diffusion-weighted MR imaging: a closer step toward the "holy grail" of tissue characterization? *Radiology* 1998;**207**:305–7.

[18] Castillo M. Diffusion-weighted imaging of the spine: is it reliable? *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;**24**:1251–3.

[19] Finelli DA. Diffusion-weighted imaging of acute vertebral compressions: specific diagnosis of benign versus malignant pathologic fractures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;**22**:241–2.

[20] Bertrand A, Oppenheim C, Oulahi H. IRM de diffusion de l'encéphale : aspect normal, images pièges et artefacts. *J Radiol* 2006;**87**:1837–47.

[21] Ballon D, Watts R, Dyke JP. Imaging therapeutic response in human bone marrow using rapid whole-body MRI. *Magn Reson Med* 2004;**52**:1234–8.

[22] Bourillon C, Rahmouni A, Lin C, Beaussart P, Vignaud A, Zerbib P, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging of multiple myeloma lesions: correlation with Whole-Body dynamic contrast agent-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015 [Epub ahead of print].

[23] Lichy MP, Ascoff P, Plathow C. Tumor detection by diffusion-weighted MRI and ADC-mapping- Initial clinical experiences in comparison to PET/CT. *Invest Radiol* 2007;**42**:605–13.

[24] Tsushima Y, Takano A, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Body diffusion-weighted imaging using high b-value for malignant tumor screening: usefulness and necessity of referring to T2-weighted images and creating fusion images. *Acad Radiol* 2007;**14**:643–50.

[25] La Folie T, Triaire B, Hervo P, Gabaudan C, Richez P, Briant JF. Multi-contrast whole-body MRI protocol compared to whole-body PET/CT in oncology. In: Proceedings of the 14th International Society of Magnetic Resonance in Medicine meeting, Seattle, WA. Berkeley, CA: International Society of Magnetic Resonance in Medicine; 2006.

[26] La Folie T. Cancer: from established to debate: staging, therapy-monitoring, screening. Whole-body Diffusion (MR Petography). In: Proceedings of the 15th International Society of Magnetic Resonance in Medicine meeting, Berlin. Berkeley, CA: International Society of Magnetic Resonance in Medicine; 2007.

[27] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;**188**:1622–35.

[28] Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol Med* 2006;**111**:392–419.

[29] Schmidt GP, Haug AR, Schoenberg SO, Reiser MF. Whole-body MRI and PET/CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol* 2006;**16**:1216–51.

[30] Ladd CS. Whole-body MRI as a screening tool? *Eur J Radiol* 2009;**70**:1023–34.

[31] Feuerlein S, Pauls S, Juchems MS, Brambs HJ, Ernst AS. Pitfalls in abdominal diffusion-weighted imaging- How specific is restricted water diffusion for malignancy? In: Proceedings of the 17th International Society of Magnetic Resonance in Medicine meeting, Honolulu, HI. Berkeley, CA: International Society of Magnetic Resonance in Medicine; 2009.

[32] Tarnoki DL, Tarnoki AD, Richter A, Karlinger K, Berczi V, Pickuth D. Clinical value of whole-body magnetic resonance imaging in health screening of general adult population. *Radiol Oncol* 2015;**49**:10–6.

[33] Anupundi SA, Bedoya MA, Lindell RB, Rambhatla SJ, Zelley K, Nichols KE, et al. Diagnostic performance of whole-body MRI as a tool for cancer screening in children with genetic cancer-predisposing conditions. *AJR Am J Roentgenol* 2015;**205**:400–8.

[34] Eustace S, Tello R, Yucel EK. Whole-body turbo STIR MR imaging in unknown primary tumor detection. *J Magn Reson Imaging* 1998;**8**:751–3.

[35] Schlemmer HP, Schäfer J, Pfannenberg C, Radny P, Korchidi S, Müller-Horvat C. Fast whole-body assessment of metastatic disease using a novel magnetic resonance imaging system: initial experiences. *Invest Radiol* 2005;**40**:64–71.

[36] Yi CA, Shin KM, Lee KS, Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology* 2008;**248**:632–42.

[37] Li B, Li Q, Nie W, Liu S. Diagnostic value of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of primary and metastatic malignancies: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2014;**83**:338–44.

[38] Mosavi F, Wassberg C, Selling J, Molin D, Ahlström H. Whole-body diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET/CT can discriminate between different lymphoma subtypes. *Clin Radiol* 2015 [Epub ahead of print].

[39] Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;**343**:254–61.

[40] Laurent V, Trausch G, Bruot O, Olivier P, Felblinger J, Regent D. Comparative study of two whole-body imaging techniques in the case of melanoma metastases: advantages of multi-contrast MRI examination including a diffusion-weighted sequence in comparison with PET/CT. *Eur J Radiol* 2010;**75**:376–83.

[41] Will O, Purkayastha S, Chan C, Athanasiou T, Darzi AW, Gedroyc W, et al. Diagnostic precision of nanoparticle-enhanced MRI for lymph-node metastases: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2005;**7**:52–60.

[42] Ghanem N, Uhl M, Brink I, Schäfer O, Kelly T, Moser E, et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. *Eur J Radiol* 2005;**55**:41–55.

[43] Barcelo J, Vilanova JC, Riera E. Diffusion-weighted whole-body MRI (virtual PET) in screening for osseous metastases. *Radiologia* 2007;**49**:407–15.

[44] Frericks BB, Meyer BC, Martus P, Wendt M, Wolf KJ, Wacker F. MRI of the thorax during whole-body MRI: evaluation of different MR sequences and comparison to thoracic multidetector computed tomography (MDCT). *J Magn Reson Imaging* 2008;**27**:538–45.

[45] Moteki T, Sekine T. Echo planar MR imaging of the liver: comparison of images with and without motion probing gradients. *J Magn Reson Imaging* 2004;**19**:82–90.

[46] Koh DM, Brown G, Riddell A, Scurr E, Collins DJ, Husband JE. Colorectal liver metastases: evaluation using MnDPDP enhanced MR imaging and breathhold single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol Suppl* 2005;**15S**:B144.

[47] Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003;**226**:71–8.

[48] Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999;**173**:393–8.

[49] Chan JH, Tsui EY, Luk SH. Diffusion weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor. *Abdom Imaging* 2001;**26**:161–5.

[50] Irie H, Honda H, Kuroiwa T. Measurement of the apparent diffusion coefficient in intraductal mucin-producing tumor of the pancreas by diffusion weighted echo-planar MR imaging. *Abdom Imaging* 2002;**27**:82–7.

[51] Squillaci E, Manenti G, Di Stefano F, Miano R, Strigari L, Simonetti G. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours. *J Exp Clin Cancer Res* 2004;**23**:39–45.

[52] Low RN, Gurney J. Diffusion-weighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007;**25**:848–58.

[53] Eschmann SM, Pfannenberg AC, Rieger A. Comparison of 11C-choline-PET/CT and whole-body MRI for staging of patient cancer. *Nuklearmedizin* 2007;**46**:161–8.

[54] Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;**16**:196–200.

[55] Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med* 2001;**46**:1054–8.

[56] Lecouvet FE, Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012;**62**:68–75.

[57] Pasoglou V, Michoux N, Peeters F, Larbi A, Tombal A, Selleslagh T, et al. Whole-Body 3D T1-weighted MR Imaging in patients with prostate pancer: feasibility and evaluation in screening for metastatic disease. *Radiology* 2015;**275**:155–66.

[58] Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, Huovinen R, Sandell M, Kajander S, et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and Whole Body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncol* 2015:1–9 [Epub ahead of print].

[59] Weininger M, Lauterbach B, Knop S, Pabst T, Kenn W, Dietbert H, et al. Whole-body MRI of multiple myeloma: comparison of different MRI sequences in assessment of different growth patterns. *Eur J Radiol* 2009;**69**:339–45.

[60] Herneth AM, Friedrich K, Weidekamm C, Schibany N, Krestan C, Czerny C, et al. Diffusion weighted imaging of bone marrow pathologies. *Eur J Radiol* 2005;**55**:74–83.

[61] Lecouvet F, Malghem J, Michaux L. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MRI survey. *Br J Haematol* 1999;**106**:35–9.

[62] Ghanem NA, Bley T, Springer O, Schäfer O, Thürl C, Langer M. Whole body MRI of bone marrow in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy in comparison to plain films. In: Proceedings of the 11th International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Toronto. Berkeley, CA: International Society of Magnetic Resonance in Medicine; 2003.

[63] Baur A, Stäbler A, Nagel D. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer* 2002;**95**:1334–45.

[64] Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the scientific advisors of the international myeloma foundation. *Hematol J* 2003;**4**:379–98.

[65] Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 2015;**33**:657–64.

[66] Bonaffini PA, Ippolito D, Casiraghi A, Besostri V, Franzesi CT, Sironi S. Apparent diffusion coefficient maps integrated in Whole-Body MRI examination for the evaluation of tumor response to chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Acad Radiol* 2015;**22**:1163–71.

[67] Delorme S, Baur-Melnyk A. Imaging in multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2009;**70**:401–8.

[68] Krohmer S, Sorge I, Krausse A, Kluge R, Bierbach U, Marwede D, et al. Whole-body MRI for primary evaluation of malignant disease in children. *Eur J Radiol* 2010;**74**:256–61.

[69] Littooij AS, Kwee TC, Barber I, Granata C, Vermoolen MA, Enriquez G, et al. Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard. *Eur Radiol* 2014;**24**:1153–65.

[70] Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;**11**:102–25.

[71] Koh DM, Blackledge M, Padhani AR, Takahara T, Kwee TC, Leach MO, et al. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI: tips, tricks and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2012;**199**:252–62.

[72] Littooij AS, Kwee TC, De Keizer B, Bruin MC, Coma A, Beek FJ, et al. Whole-body MRI-DWI for assessment of residual disease after completion of therapy in lymphoma: a prospective multicenter study. *J Magn Reson Imaging* 2015;**42**:1646–55.

[73] Mosavi F, Laurell A, Ahlström H. Whole body MRI, including diffusion-weighted imaging in follow-up of patients with testicular cancer. *Acta Oncol* 2015;**54**:1763–9.

[74] Weckbach S. Whole-body MR imaging for patients with rheumatism. *Eur J Radiol* 2009;**70**:431–41.

[75] Fritz J. The contributions of Whole-body Magnetic Resonance Imaging for the diagnosis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Rheumatol* 2015;**42**:1359–60.

[76] Weckbach S, Schoenberg SO. Whole-body MR imaging in diabetes. *Eur J Radiol* 2009;**70**:424–30.

[77] Bertheau RC, Bamberg F, Lochner E, Findeisen HM, Parhofer KG, Kauczor HU, et al. Whole body MR imaging including angiography: predicting recurrent events in diabetics. *Eur Radiol* 2015 [Epub ahead of print].

[78] Kramer H, Nikolaou K, Reiser MF. Cardiovascular whole-body MRI. *Eur J Radiol* 2009;**70**:424–30.

Pour en savoir plus

OMS. WHO Health Report 2004: statistical annex. World Health Organization, Geneva: www.who.int.

T. La Folie, Spécialiste des Hôpitaux des Armées (trevlafolie@wanadoo.fr).
F. Sbardella, Spécialiste des Hôpitaux des Armées.
J.-B. Veyrieres, Spécialiste des Hôpitaux des Armées.
A. Rimbot, Spécialiste des Hôpitaux des Armées.
C. Arteaga, Professeur agrégé, chef de service.
Service de radiologie, Hôpital d'instruction des Armées Sainte-Anne, boulevard Sainte-Anne, BP 20545, 83041 Toulon cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : La Folie T, Sbardella F, Veyrieres JB, Rimbot A, Arteaga C. Imagerie par résonance magnétique corps entier (IRM) : techniques et indications. EMC - Hépatologie 2017;12(1):1-15 [Article 7-012-A-45].